

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
Departamento de Medicina y Cirugía Animal



**EVALUACIÓN DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE
DETOMIDINA Y SU REVERSIÓN CON ATIPAMEZOL
DURANTE LA RECUPERACIÓN ANESTÉSICA EN EL
CABALLO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Agustín Tabanera de Lucio

Bajo la dirección de los doctores

Martín Santos González
Javier López San Román

MADRID, 2013

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID**

FACULTAD DE VETERINARIA

**Departamento de Medicina y
Cirugía Animal**



**Evaluación de la infusión continua
de detomidina y su reversión con
atipamezol durante la recuperación
anestésica en el caballo.**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR
AL GRADO DE DOCTOR POR
Agustín Tabanera de Lucio.**

Bajo la dirección de los Doctores:

Martín Santos González

Javier López San Román

Madrid, 2013.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

Departamento de Medicina y Cirugía Animal



**Evaluación de la infusión continua de detomidina y su
reversión con atipamezol durante la recuperación
anestésica en el caballo**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Agustín Tabanera de Lucio

Bajo la dirección de los Doctores:

Martín Santos González

Javier López San Román

D. Martín Santos González, Doctor en Veterinaria, Facultativo Especialista de Área Veterinario de la Unidad de Apoyo a la Investigación Médico-Quirúrgica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda y Profesor Asociado de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Camilo José Cela.

D. Javier Lopez San Román, Doctor en Veterinaria, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que **D. Agustín Tabanera de Lucio**, Licenciado en Veterinaria, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado: ***“Evaluación de la infusión continua de detomidina y su reversión con atipamezol durante la recuperación anestésica en el caballo”***, que ha sido desarrollado en el Departamento Medicina y Cirugía Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

Este trabajo reúne a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para ser sometido a la lectura ante el Tribunal correspondiente.

Madrid, a 1 de abril de 2013.

Fdo. D. Martín Santos González

Fdo. D. Javier Lopez San Román

A mi esposa, Esther.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente, por haber puesto en mi camino a aquellas personas tan maravillosas que han sido mi soporte y compañía durante todo este periplo, pero sobre todo, por su infinita bondad y amor.

A mi madre Mercedes.

Por ser tu, mi Madre. Madre con mayúsculas. Sin tu dedicación constante y diaria, sin tus cuidados y tus desvelos, sin tus alegrías y sonrisas, sin tus besos y caricias, nada de lo poco que tengo, lo tendría, y nada de lo que soy, sería. Por tus consejos y por tu caridad, por tus valores y por haberme apoyado en todo momento, te estaré eternamente agradecido.

A mi padre Enrique.

Que por tu carisma como militar, por tu profesionalidad como veterinario, por tu protección de la familia y por tú amor a Dios te has acreditado como un hombre querido y respetado, siendo un modelo para tus cinco hijos. Pero sobre todo, te doy las gracias por tus desvelos constantes, tus consejos y tú cariño. Gracias papa, siempre estabas ahí.

A mi mujer Esther.

Citar a la esposa, para algunos puede ser un mero formalismo, en mi caso, es una obligación. Si he iniciado mis agradecimiento dando gracias a Dios y a mis padres, es porque gracias a cada uno de ellos, en forma individual y a todos en conjunto, les debo el ser como soy y el poder haber alcanzado a la mujer más maravillosa del mundo. Por tus virtudes como esposa, por tus cualidades como madre, por tu integridad como mujer, por tu constancia en el trabajo, por tu fe inquebrantable, por tu apoyo constante en mis proyectos, por estar siempre a mi lado... gracias Esther.

A mis hijos Adriana y Ricardo.

Fruto del amor infinito. Ahora, por ser aún unos niños, no sabéis lo que representáis en mi vida, pero os puedo asegurar que sois el motor que mueve a la familia y nos hacéis día a día mejores personas. Os quiero.

A mis hermanos Enrique, Alberto, Ricardo y David.

A todos y cada uno de vosotros os dedico una parte de este esfuerzo, pues sois acreedores de este pequeño mérito mío, ya que formáis parte de la gran familia Tabanera de Lucio.

A mi familia.

Abuelos Alberto, Enrique, Goya y Carmen; a Lolo y Tenta y a mi segunda madre, Mercedes.

A mis tutores.

Que se puede decir de dos personas tan extraordinarias como son el doctor Santos y el doctor San Román.

Martín: excelente profesor que se ha forjado a sí mismo y que ha llegado a ser un referente mundial en el campo de la anestesiología; que por sus ansias por seguir aprendiendo, su pasión por la docencia y por su infinita bondad como amigo, son las características que le hacen ser acreedor de sus éxitos personales y profesionales. Además, si añadimos que es un magnífico doctor, creo que es, junto con el doctor San Román, el mejor director de tesis que un doctorando podría y querría tener. Gracias Martín.

Javier: como persona, no tiene un “pero”, siempre dispuesto, siempre alerta, siempre presente, cualidades humanas que ha trasladado a su profesión y le han hecho acreedor del respeto y admiración de todos los veterinarios y en especial de los cirujanos. Además, si añadimos que es un magnífico doctor, creo que, junto con el doctor Santos, es el mejor director de tesis que un doctorando podría y querría tener. Gracias Javier.

“Equivocarse es humano, perseverar voluntariamente en el error es diabólico”.

San Agustín.

INDICE GENERAL

Índice general	i
Índice de tablas	iii
Índice de figuras	vii
Abreviaturas	xi
Resumen	xiii
Summary	xxi
1. Introducción	29
1.1. Recuperación anestésica del caballo	33
1.1.1. Manejo de la recuperación anestésica del caballo	40
1.1.2. Sujeción farmacológica	44
1.2. Receptores adrenérgicos	47
1.2.1. Receptores alfa-2 adrenérgicos	50
1.2.2. Mecanismos bioquímicos de respuesta celular	51
1.2.3. Funciones fisiológicas de los receptores alfa-2 adrenérgicos	52
1.2.4. Subdivisión de los receptores alfa-2 adrenérgicos	54
1.3. Agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos	57
1.3.1. Detomidina	61
1.3.2. Farmacocinética	63
1.3.3. Farmacodinámica	64
1.4. Antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos	70
1.4.1. Atipamezol	72
1.4.2. Farmacocinética	73
1.4.3. Farmacodinámica	75
2. Justificación	85
3. Objetivos	91

4. Metodología	93
4.1. Animales	93
4.2. Diseño experimental	94
4.3. Grupos experimentales	98
4.4. Registro de parámetros	100
4.5. Análisis estadístico	104
5. Resultados	105
5.1. Parámetros cardiovasculares	105
5.2. Parámetros respiratorios y gasométricos	105
5.3. Recuperación anestésica	106
6. Discusión	117
6.1. Discusión del método	117
6.1.1. Uso del isoflurano	117
6.1.2. Uso de la detomidina	121
6.1.3. Uso del atipamezol	123
6.1.4. Dosis y administración	125
6.2. Discusión de los resultados	128
6.2.1. Parámetros cardiovasculares	128
6.2.2. Parámetros respiratorios	137
6.2.3. Recuperación anestésica	147
7. Conclusiones	155
8. Bibliografía	157

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.	
Fármacos preanestésicos en caballos.	46
Tabla 1.2.	
Fármacos tranquilizantes y sedantes en caballos.	46
Tabla 1.3.	
Combinaciones de fármacos para la sedación y la premedicación.	46
Tabla 1.4.	
Localización y funciones fisiológicas asociadas con los receptores alfa -2 adrenérgicos.	53
Tabla 1.5.	
Afinidad del atipamezol a los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos en membranas de cerebro de ratas.	76
Tabla 5.1.	
Tiempos de anestesia, extubación, decúbito esternal y estación, intentos y calidad de recuperación durante la recuperación anestésica en el caballo después de la infusión continua de salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI) y su reversión con salino (SAL-SAL o DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	108

Tabla 5.2.

Grados de sedación y ataxia durante la recuperación anestésica en el caballo después de la infusión continua de salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI) y su reversión con salino (SAL-SAL o DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	108
---	-----

Tabla 5.3.

Frecuencia cardíaca en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	109
---	-----

Tabla 5.4.

Presión arterial sistólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	110
--	-----

Tabla 5.5.

Presión arterial diastólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	111
---	-----

Tabla 5.6.

Presión arterial media en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	112
--	-----

Tabla 5.7.

Frecuencia respiratoria en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	113
---	-----

Tabla 5.8.

PaO ₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	114
--	-----

Tabla 5.9.

PaCO ₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	115
---	-----

Tabla 5.10.

pH en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).	116
--	-----

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.1.

Mecanismo de la acción de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 en el LC para producir el efecto sedante. 57

Figura 1.2.

Localización anatómica del LC y sus principales proyecciones hacia otros lugares del SNC. 58

Figura 1.3.

Estructura química y representación tridimensional del imidazol. 61

Figura 1.4.

Estructura química de la detomidina. 62

Figura 1.5.

Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico de la detomidina. 65

Figura 1.6.

Estructura química tridimensional del atipamezol. 72

Figura 1.7.

Mecanismo de producción del efecto antagonista del atipamezol. 76

Figura 4.1.

Vista de la máquina de anestesia Matrix Medical INC, EEUU, utilizada durante el estudio. 95

Figura 4.2.

Vista de la colocación de los caballos durante el estudio y detalle de la monitorización de la presión arterial invasiva y la pulsimetría 96

Figura 4.3.

Caballo en el box de recuperación en decúbito lateral derecho. 97

Figura 4.4.

Bomba de perfusión Perfusor® compact utilizada para la administración de la infusión continua de detomidina. 99

Figura 4.5.

Domosedan®, Pfizer, España. 99

Figura 4.6.

Antisedan®, Pfizer, España. 99

Figura 4.7.

Analizador de gases sanguíneos GEM®Premier 3000 para la determinación de gasometrías arteriales. 100

Figura 4.8.

Recogida anaerobia de muestras de sangre arterial para el registro de los parámetros gasométricos. 101

Figura 4.9.

Conservación anaerobia de la muestra de sangre arterial para el registro de los parámetros gasométricos hasta su procesamiento. 101

Figura 4.10.

Escala utilizada para evaluar la calidad de recuperación de los caballos. 103

Figura 5.1.

Frecuencia cardíaca en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 109

Figura 5.2.

Presión arterial sistólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 110

Figura 5.3.

Presión arterial diastólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 111

Figura 5.4.

Presión arterial media en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 112

Figura 5.5.

Frecuencia respiratoria en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 113

Figura 5.6.

PaO₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 114

Figura 5.7.

PaCO₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 115

Figura 5.8.

pH en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI). 116

ABREVIATURAS

A continuación se han enumerado las abreviaturas utilizadas en el presente trabajo por orden alfabético:

% SatO₂: Saturación de hemoglobina.

%SpO₂: Saturación de hemoglobina en el pulso.

AD: Adrenalina o epinefrina.

ADH: Hormona antidiurética.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

AMPc: Adenil monofosfato cíclico.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

AST: Aspartato amino transferasa.

ATI: Atipamezol.

Ca⁺⁺: Calcio.

CAM: Concentración alveolar mínima.

CK: Creatínquinasa

CO₂: Dióxido de carbono.

DET: Detomidina.

DO: Dopamina.

DOPA: Dihidroxifenilalanina.

ECG: Electrocardiografía.

ETCO₂: Dióxido de carbono teleespiratorio.

FC: Frecuencia cardíaca.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

FiSO: Fracción inspirada de isoflurano.

FeISO: Fracción espirada de isoflurano.

FR: Frecuencia respiratoria.

HCO₃⁻: Hidrogenocarbonato y/o bicarbonato.

IM: Intramuscular.

ISO: Isoflurano.

IUPAC: Unión Internacional de Química pura y aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry).

IV: Intravenoso.

K⁺: Potasio.

LC: Locus ceruleus.

LDH 5: Lactato deshidrogenasa 5.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

N: Número de animales en cada grupo de estudio.

NA: Noradrenalina/norepinefrina.

Na⁺: Sodio.

O₂: Oxígeno.

P: Presión.

PA: Presión parcial alveolar.

PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.

PAD: Presión arterial directa diastólica.

PAM: Presión arterial directa media.

PaO₂: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

PAO₂: Presión parcial de oxígeno alveolar.

PAS: Presión arterial directa sistólica.

pH: Potencial de hidrógeno.

RAF: Reacciones adversas a los fármacos.

SAL: Solución salina fisiológica.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

SNS: Sistema nervioso simpático.

T^a: Temperatura.

VA: Ventilación alveolar minuto.

VT: Volumen Tidal

RESUMEN

Introducción.-

Lo que se pretende en todo acto quirúrgico es la resolución del proceso patológico, reduciendo al máximo la morbi-mortalidad del animal y que, una vez que salga de quirófano, recupere todas sus constantes fisiológicas y su capacidad motora, sin excitación y sin secuelas.

En la actualidad, tanto en el campo de la medicina humana como veterinaria, la práctica anestésica tiende hacia la utilización de protocolos cada vez más seguros y eficaces que cubran todas las acciones farmacológicas requeridas para producir una anestesia general y una recuperación satisfactoria.

No existe el anestésico ideal y, por tanto, la mezcla elegida para lograr la anestesia general en equinos debe reunir diferentes características, de tal forma que permita una sedación adecuada y un estado de inconsciencia profunda, pero sin modificar severamente las funciones vitales del animal. Por otro lado, tanto la profundidad como la duración de la anestesia deben ser predecibles a fin de ajustar la magnitud del acto quirúrgico con la combinación anestésica, sin alterar las funciones cardiovascular y respiratoria, intentando lograr una buena relajación muscular y evitar el movimiento del caballo a destiempo y, lo más deseable, que al terminar el acto quirúrgico haya una recuperación normal del animal.

Sabemos que el caballo es una de las especies domésticas más desafiantes para anestesiar y cuyo riesgo de muerte durante la anestesia es mucho más elevado que en otras especies domésticas pues es más susceptible de poder presentar complicaciones perianestésicas, sobre todo durante la fase de recuperación, por ser éste un periodo crítico y poco controlable.

Estas situaciones críticas pueden ocasionar complicaciones tales como hipoventilación, depresión respiratoria, deterioro de la oxigenación (hipoxemia), hipoventilación alveolar (hipercapnia), vasodilatación cutánea y vasoconstricción muscular, apnea, edemas pulmonares postanestésicos, hemiplejia laríngea, hipotensión arterial, hipertermia maligna, arritmias cardíacas, obstrucción aguda de las vías aéreas, excitación, dolor, cólico, diarreas, ceguera temporal, miopatía, miositis y neuropatías (parálisis del nervio radial y del nervio peroneo) etc.

Las causas de estas complicaciones son debidas a la acción directa de los agentes anestésicos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, y también al manejo, pues los efectos nocivos del decúbito se potencian con los efectos depresores de las drogas anestésicas empleadas, especialmente, si consideramos que esta especie no está adaptada anatómica ni fisiológicamente a períodos prolongados de decúbito.

Si a todo esto añadimos que durante la fase de recuperación anestésica, el caballo trata de ponerse de pie, en la mayoría de los casos sin éxito, esto le genera un estado de excitación que junto con la ataxia propia del periodo postanestésico le pueden provocar lesiones que están relacionadas directamente con el tamaño y el temperamento del caballo, así como con la naturaleza y la duración del procedimiento quirúrgico.

Por todo ello, es imposible garantizar una fase de recuperación anestésica libre de excitación y ataxia en la que el caballo se ponga de pie en un periodo de tiempo relativamente corto y sin que sufra lesiones, aunque son muchos los factores que pueden ayudar a que este periodo sea lo más tranquilo posible.

Muchas y variadas han sido las alternativas planteadas por diferentes autores para evitar las complicaciones postanestésicas y evitar situaciones no deseadas durante el periodo de recuperación, pero todavía, a día de hoy, no se conocen medidas preventivas específicas para evitar estas complicaciones.

Se han utilizado muchos procedimientos para evitar estas complicaciones (agentes anestésicos, analgésicos postoperatorios, sedación, duración de la anestesia, ambiente tranquilo, posición del caballo en el box, hora de la cirugía, etc.) con resultados diversos.

En la actualidad, los estudios científicos van encaminados por un lado, a verificar los beneficios de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos y por otro, hacia la antagonización de estos, con la finalidad de controlar farmacológicamente el periodo de recuperación anestésica y hacerlo más controlable.

Hemos utilizado la detomidina en nuestro trabajo por sus propiedades. Es un compuesto que se utiliza habitualmente en la clínica equina como sedante-analgésico para la sujeción farmacológica del caballo, como fármaco preanestésico y, en general, para producir sedación, analgesia y relajación muscular. Además, es un producto compatible con muchos fármacos anestésicos, que disminuye la respuesta al estrés quirúrgico, que se aplica en pequeño volumen de infusión, y con un grado y duración de efecto dosis-dependiente.

Sin embargo, pese a las virtudes indudables de la detomidina, la bibliografía científica y el trabajo de campo nos demuestran que muchos de los efectos de la acción sedante pueden permanecer más tiempo que el terapéuticamente deseado y que existen efectos adversos propios de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (ataxia, bradicardia, arritmias, disminución del gasto cardíaco, hipotensión, el caballo reacciona al ruido y a los estímulos externos, etc.) que no benefician a mejorar la recuperación anestésica.

A partir de estos hallazgos, los estudios se han encaminado hacia la investigación en el campo de la reversión de los efectos adversos producidos por los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos, apareciendo el atipamezol como un potente antagonista de los mismos.

Ha quedado demostrado en pequeños animales, que la administración de antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos acorta la duración de los efectos de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos, y que la eficacia del antagonismo va a depender tanto de la dosis de los sedantes como del momento de la administración del antagonista. Asimismo, ha quedado reflejado que estos antagonistas pueden desarrollar diferentes efectos adversos en el animal (muerte, marcadas hipertensiones, bradicardias, temblores musculares, vómito, hipersalivación, diarrea, excitación, etc.).

Material y métodos.-

Se utilizaron 18 caballos, machos enteros, 9 de Pura Raza Española y 9 de raza Hispano-Bretón, clasificados ASA I, con una edad media de 15 ± 3.5 [8-18] años y un peso de 526.6 ± 143.6 [300-750] kg. Estos caballos fueron sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos.

Después de la premedicación anestésica intravenosa con xilacina (1 mg/kg), butorfanol (0,02 mg/kg) y finadine (1 mg/kg) o fenilbutazona (4 mg/kg), se realizó la inducción anestésica intravenosa con ketamina (2 mg/kg). Tras la intubación endotraqueal, los caballos fueron colocados en decúbito dorsal o lateral derecho y conectados a la máquina de anestesia a través de un circuito semicerrado circular para grandes animales equipado con ventilador. La anestesia fue mantenida con isoflurano vaporizado en oxígeno.

Finalizadas las cirugías, los caballos fueron trasladados al box de recuperación y distribuidos aleatoriamente en 3 grupos:

I.- Salino-Salino (SAL-SAL): Se les administró vía intravenosa un bolo de solución salina equivalente al volumen de una dosis de 10 µg/kg de detomidina, seguido de una infusión continua intravenosa de solución salina equivalente a una dosis de 0,18 µg/kg/min detomidina.

II.- Detomidina-Salino (DET-SAL): Tras la administración intravenosa de un bolo de 10 µg/kg de detomidina, se procedió a conectar una infusión continua intravenosa de 0,18 µg/kg/min de detomidina. Finalizada la infusión, se procedió a la administración de un bolo intravenoso de solución salina equivalente al volumen de una dosis de 100 µg/kg de atipamezol.

III.- Detomidina-Atipamezol (DET-ATI): Tras la administración vía intravenosa de un bolo de 10 µg/kg de detomidina, se procedió a conectar una infusión continua intravenosa de 0,18 µg/kg/min de detomidina. Finalizada la infusión, se administró un bolo intravenoso de 100 µg/kg de atipamezol (n= 6 animales por grupo).

Tomando el tiempo de desconexión del circuito como cero, se determinaron los tiempos de extubación, de decúbito esternal, tiempo al que el animal permanece en pie durante más de 60 segundos, y el número de intentos requeridos para ello. También tomando como tiempo basal el momento de la desconexión, se registraron los parámetros cardiovasculares y respiratorios de FC, PAS, PAD, PAM y FR; así como los gasométricos de pH, PaO₂, PaCO₂ y %SaO₂, en los momentos basal, 2, 5, 20 y 15 minutos de la infusión intravenosa de detomidina o solución salina y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con atipamezol o solución salina. Se evaluó la recuperación de cada animal y los grados de sedación y ataxia durante la recuperación anestésica.

Los resultados fueron presentados como media \pm desviación estándar. La normal distribución de los datos fue analizada mediante un test de normalidad de Shapiro-Wilk, entonces, se realizó un ANOVA de dos vías para medidas repetidas para los datos paramétricos y un ANOVA de Kruskal-Wallis para los datos no paramétricos y, y un test de Tukey de comparaciones múltiples. Fue considerado estadísticamente significativo un valor $P < 0.05$.

Resultados.-

La infusión intravenosa continua de detomidina (grupos DET-SAL y DET-ATI) produce una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento de las PAS, PAD y PAM, pero en ningún caso diferente estadísticamente en comparación con el grupo SAL-SAL. Por otro lado, la frecuencia respiratoria fue menor en los grupos a los que se administró la infusión de detomidina en comparación con el grupo SAL-SAL; sin embargo, el resto de parámetros respiratorios y gasométricos no experimentaron cambios entre grupos durante el periodo de infusión.

La reversión con atipamezol provocó un aumento de la frecuencia cardíaca durante 5 minutos, para posteriormente retornar a los valores basales; en contraposición se observa una reducción de las PAS, PAD y PAM, reducción que no se extiende más allá de los 5 minutos. Por otro lado, provoca una rápida disminución de la frecuencia respiratoria a los 2 minutos, y un aumento en la PaCO₂. La infusión de detomidina provoca un comportamiento tranquilo durante el periodo de infusión, y posteriormente, durante la recuperación se manifiestan signos moderados de ataxia y sedación. La administración de atipamezol provocó una recuperación sin violencia y sin sedación.

En nuestro estudio no hemos sido testigo y no hemos evidenciado los efectos adversos que nos describe la literatura científica al usar antagonistas alfa-2, debido a que en nuestro diseño hemos tomado las precauciones necesarias para evitarlas: en primer lugar porque hemos optado por utilizar el atipamezol que está considerado como el antagonista alfa-2 más selectivo, y en segundo lugar, porque hemos disminuido la velocidad de administración del fármaco vía IV.

Conclusión.-

La infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos, produce una disminución de la frecuencia respiratoria y un aumento de la presión arterial durante todo el periodo de infusión; pero en ningún caso diferente estadísticamente en comparación con el grupo control.

La infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos, produce una disminución de la frecuencia respiratoria en comparación con el grupo control; sin embargo, el resto de parámetros respiratorios y gasométricos no experimentaron cambios entre grupos durante el periodo de infusión.

La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos, origina un aumento drástico y transitorio de la frecuencia cardíaca y en contraposición una reducción de la presión arterial.

La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos, provoca una rápida disminución de la frecuencia respiratoria y un aumento en la PaCO₂.

La infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos, provoca una completa recuperación de todos los reflejos, observándose un comportamiento tranquilo durante dicho periodo; sin embargo, la recuperación manifiesta signos moderados de ataxia y sedación.

La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos, origina en los caballos una completa recuperación sin violencia y sin sedación.

La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos no afecta significativamente a los tiempos de recuperación ni a la calidad de la misma en comparación con aquellos observados tras la infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos sin reversión con atipamezol.

La posibilidad de antagonizar los efectos adversos de la infusión de detomidina con atipamezol durante la recuperación anestésica en caballos se nos antoja de gran importancia en la práctica equina; permitiendo al anestesista un mayor control de la misma y dotarle de una nueva herramienta terapéutica de gran ayuda para el manejo de esta etapa crítica de la anestesia equina.

Bibliografía.-

1. Clark KW, Taylor PM. Detomidine: A new sedative for horses. *Equine Vet J.* 1986;18:366-370.
2. Creighton CM, Lemke KA, Lamont LA, Horney BS, Doyle AJ. Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Apr 15;240(8):998-1002.
3. Di Concetto S, Archer MR, Sigurdsson SF, *et al.* Atipamezole in the management of detomidine overdose in a pony. *Vet Anaesth Analg.* 2007;34:67-69.
4. Donaldson LL, Dunlop GS, Holland MS, *et al.* The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Vet Surg.* 2000;29:92-101.
5. England GC, Clark KW. Alpha-2 adrenoceptor agonist in the horse - a review. *Br Vet J.* 1996;152:641-657.
6. Grimsrud KN, Mama KR, Thomasy SM, Stanley SD. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Vet J.* 2009;41:361-5.
7. Hubbell JAE, Muir WW. Antagonism of detomidine sedation in the horse using intravenous tolazoline or atipamezole. *Equine Vet J.* 2006;38:238-241.
8. Kerry J, Robert J, Kyvan Q, Gale W, Larry D. Effects of postanesthetic sedation with romifidine or xylazine on quality of recovery from isoflurane anesthesia in horses. *JAVMA.* 2013 Febr 15;242(4):533-539.
9. Lotfi EB. Atipamezole. *Compend Contin Educ Vet.* 2008;30:256-258.

10. Matthews NS, Hartsfield SM, Slater MR. Comparison of recoveries from halothane vs isoflurane anesthesia in horses. JAVMA. 1992;201: 559-563.
11. Matthews NS, Hartsfield SM, Mercer D, *et al.* Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. Vet Surg. 1998;27:480-485.
12. Pertovaara A, Haapalinna A, Sirviö J, *et al.* Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist. CNS Drug Reviews. 2005;11:273-88.
13. Ramseyer B, Schumucker N, Schatzmann U. Antagonism of detomidine sedation with atipamezole in horses. J Vet Anaesth. 1998;25:47-51.
14. Santos M, Fuente M, García-Iturralde P, *et al.* Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. Equine Vet J. 2003;35:170-175.
15. Scheinin H, MacDonald E, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of atipamezole, a novel alpha-2- adrenoceptor antagonist. Eur J Pharmacol. 1988;151:35-42.
16. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidina and its antagonist, atipamezole. Acta Vet Scand Suppl. 1989; 85:29-37.

SUMMARY

Introduction.-

The aim in each surgical procedure is the resolution of the disease process, minimizing the mortality of the animal and once out of the surgery room to achieve a complete recovery of the physiological constants and his motor ability, without excitement and without other sequelae.

Nowadays, both in the field of human and veterinary medicine, the anesthetic practice tends to use increasingly safe and effective protocols, covering all the pharmacological actions required to produce general anesthesia and a successful recovery.

There is no ideal anesthetic and therefore, the mixture chosen to achieve general anesthesia in horses must meet different features, allowing an adequate sedation and a state of deep unconsciousness but without great change of the animal's vital functions. Furthermore, both depth and duration of the anesthesia should be predictable in order to adjust the magnitude of the surgery to the anesthesia combination without altering the cardiovascular and respiratory functions, trying to achieve a good muscular relaxation, preventing unwanted horse movements and, most desirable, once finished, allowing a normal recovery of the animal.

We know that horses are one of the most challenging domestic species to anesthetize and that its risk of death during anesthesia is much higher than in other domestic species because is more susceptible perianesthetic complications especially during the critical and uncontrollable recovery phase.

These critical situations cause complications such as hypoventilation, respiratory depression, impaired oxygenation (hypoxemia), alveolar hypoventilation (hypercarbia / hypercapnia), cutaneous vasodilation and muscular vasoconstriction, apnea, postanesthetic pulmonary edema, laryngeal hemiplegia, hypotension, malignant hyperthermia, cardiac arrhythmias, acute airway obstruction, excitement, pain, cramping, diarrhea, temporary blindness, myopathy, myositis and neuropathies etc.

The causes of these complications are due to the direct action of anesthetic agents on the cardiovascular and respiratory systems and also to handling, as the depressant effects of the anesthetic drugs used enhance the harmful effects of recumbency, especially if we consider that this species of animal is not anatomically or physiologically adapted to prolonged periods of recumbency.

Furthermore, during the anesthetic recovery phase, the horse is standing, in most cases, without success, creating an excited situation which, together with the ataxia produced in the postoperative period, may finish with an injured horse. These injuries are directly related to the size and temperament of the horse as well as the nature and duration of the surgical procedure.

Therefore, it is impossible to guarantee an anesthetic recovery phase without excitement and ataxia with the horse standing in a relatively short period of time and without injuries, although there are many factors that can help this period to be as calm as possible.

There are different multiple alternatives proposed by different authors to prevent postanesthetic complications avoiding undesirable situations during the recovery period. But still until today specific preventive measures to avoid these complications are not known.

Many methods have been used to avoid these complications (anesthetic agents, postoperative analgesics, sedation, duration of anesthesia, calm and quiet environment, position in the recovery stall, time of surgery, etc.) with variable results. Currently, scientific studies are aimed to verify the benefits of agonists of alpha-2 adrenergic receptors and, on the other hand, to the antagonization of these in order to achieve a pharmacological control of the recovery period and to do it more controllable.

The use of detomidine in the present work is justified by its properties. It is widely used in the clinic as an equine sedative-analgesic drug to manage the horse, as a preanesthetic drug and as a general rule to produce sedation, analgesia and muscle relaxation. Furthermore, it is a product compatible with many anesthetic agents, which decreases the response to surgical stress, is applied in as a small volume, and with a dose-dependent condition and duration of the effect.

Nevertheless, despite the undoubted virtues of detomidine, scientific literature and field work show that many of the effects of sedation may last longer than desired and that these effects are adverse and specific of the agonists of alpha-2 adrenergic receptors (ataxia, bradycardia, arrhythmias, decreased cardiac output, hypotension, reactions to noise and external stimuli, etc.) which does not benefit neither improve the recovery from anesthesia.

From these findings, studies have been directed towards the investigation in the field of reversing the adverse effects produced by the agonists of the alpha-2 adrenergic and atipamezole has appeared as a potent antagonist thereof.

It has been demonstrated in small animals that the administration of antagonists of the alpha-2 adrenergic receptors shortens the duration of the effects of these drugs and that the effectiveness of the antagonism will depend on both the dose of sedatives and the time of administration of the antagonist. It has also been reflected that these antagonists may develop different adverse effects in animals (death, marked hypertension, bradycardia, muscle tremors, vomiting, salivation, diarrhea, agitation, etc.).

Material and methods.-

Nine mature and male Spanish pure breed horses and nine mature Hispano-Breton were used, classified ASA I, with an average age of 15 ± 3.5 [8-18] years and weight of 526.6 ± 143.6 [300-750] kg. These horses were subjected to different surgical procedures.

After the intravenous anesthetic premedication with xylazine (1 mg / kg), butorphanol (0.02 mg / kg) and finadyne (1 mg / kg) or phenylbutazone (4 mg / kg), the intravenous anesthetic induction was made with ketamine (2 mg / kg). Following the endotracheal intubation, the horses were placed on dorsal or right recumbency and connected to the circle breathing system of the anesthesia machine, equipped with a time-cycled ventilator. Anesthesia was maintained with isoflurane vaporized in oxygen.

Once the surgeries were finished, horses were moved to the recovery stall and randomly distributed in 3 groups of six animals each:

I. - Saline-Saline (SAL-SAL): A bolus of saline equivalent to the volume of a dose of 10 mg/kg of detomidine was administered intravenously, followed by a continuous intravenous infusion of saline solution equivalent to a dose of 0.18 mcg/kg/min of detomidine.

II. - Detomidine-Saline (DET-SAL): Following the intravenous administration of a bolus of 10 mg/kg of detomidine, a continuous intravenous infusion of 0.18 mcg kg/ min of detomidine was administered. Once the infusion was finished, an intravenous bolus of saline solution equivalent to the volume of a dose of 100 mg/kg of atipamezole was further administered.

III. - Detomidine- Atipamezole (DET-ATI): Following the intravenous administration of a bolus of 10 mg/kg of detomidine, a continuous intravenous infusion of 0.18 mcg kg/ min of detomidine was administered.. Once the infusion was finished, an intravenous bolus of 100 mg / kg of atipamezole was further administered.

The results were presented as median \pm standard deviation. Data were analyzed using Shapiro-Wilk normality test, and then a two-way ANOVA for repeated measures for parametric data and ANOVA of Kruskal-Wallis for nonparametric data, and a Tukey's test for multiple comparisons. A $P < 0.05$ value was considered significant.

Results.-

The continuous intravenous infusion of detomidine (DET-SAL groups and DET-ATI) causes a decrease of FC and an increase of PAS, PAD and PAM, but in no case statistically different compared with the SAL-SAL group. On the other hand, the FR was lower in the groups administered with detomidine infusion compared to the SAL-SAL group. However, the rest of respiratory and blood gases parameters were unchanged between groups during the infusion period. The reversal with atipamezole caused an increased FR for 5 minutes, then returns to baseline; in contrast, we observe a reduction in PAS, PAD and PAM, a reduction which does not extend beyond five minutes. On the other hand, it causes a rapid decrease in FR at 2 minutes, and an increase in PaCO₂. The detomidine infusion causes a calm demeanor during the infusion period, and later, during the recovery period, moderate signs of ataxia and sedation are manifest. The administration of atipamezole caused a recovery without violence and without sedation.

In our study we have not seen and have not shown the adverse effects described by the scientific literature when the alpha-2 antagonists are used, because in our design we have taken the necessary precautions to avoid them: first because we have chosen to use the atipamezole which is considered the alpha-2 antagonist more selective, and secondly because we have decreased the rate of intravenous drug administration.

Conclusion.-

The intravenous continuous infusion of detomidine at the proposed doses and times points selected produces a decrease in the respiratory rate and an increase of the arterial pressure during all the infusion period but not statistically different compared to control values.

The intravenous continuous infusion of detomidine at the proposed doses and times points selected produces a decrease in the respiratory rate compared to control values; nevertheless, the rest of respiratory and gasometric parameters do not resulting changes among groups during the infusion period.

The intravenous continuous infusion of an atipamezole bolus at the proposed doses and times points selected, originates a dramatic and transient increase of the heart rate and, in contrast, a reduction in the arterial pressure.

The intravenous continuous infusion of an atipamezole bolus at the proposed doses and times points selected produces a rapid decrease of the respiratory rate and an increase in PaCO₂.

The intravenous continuous infusion of detomidine at the proposed doses and times points selected produces a complete recovery of all reflexes, and a quiet behaviour is observed during that period; nevertheless, recovery shows moderate signs of ataxia and sedation.

The intravenous continuous infusion of an atipamezole bolus at the proposed doses and times points selected does not significantly alter recovery times and quality compared to horses observed after an intravenous continuous infusion of detomidine at the proposed doses and times points selected without atipamezole reversion.

The intravenous continuous infusion of an atipamezole bolus at the proposed doses and times points selected, originates in the anesthetized animals a complete and quiet recovery without sedation.

The ability to antagonize the adverse effects of detomidine infusion with atipamezole during the anesthesia recovery in horses seems to us of great importance in equine practice; allowing the anesthetist a greater control of it and providing it with a new therapeutic tool of great help in managing this critical stage of equine anesthesia.

Bibliography.-

1. Clark KW, Taylor PM. Detomidine: A new sedative for horses. *Equine Vet J.* 1986;18:366-370.
2. Creighton CM, Lemke KA, Lamont LA, Horney BS, Doyle AJ. Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Apr 15;240(8):998-1002.
3. Di Concetto S, Archer MR, Sigurdsson SF, *et al.* Atipamezole in the management of detomidine overdose in a pony. *Vet Anaesth Analg.* 2007;34:67-69.
4. Donaldson LL, Dunlop GS, Holland MS, *et al.* The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Vet Surg.* 2000;29:92-101.

5. England GC, Clark KW. Alpha-2 adrenoceptor agonist in the horse - a review. *Br Vet J*. 1996;152:641-657.
6. Grimsrud KN, Mama KR, Thomasy SM, Stanley SD. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Vet J*. 2009;41:361-5.
7. Hubbell JAE, Muir WW. Antagonism of detomidine sedation in the horse using intravenous tolazoline or atipamezole. *Equine Vet J*. 2006;38:238-241.
8. Kerry J, Robert J, Kyvan Q, Gale W, Larry D. Effects of postanesthetic sedation with romifidine or xylazine on quality of recovery from isoflurane anesthesia in horses. *JAVMA*. 2013 Febr 15;242(4):533-539.
9. Lotfi EB. Atipamezole. *Compend Contin Educ Vet*. 2008;30:256-258.
10. Matthews NS, Hartsfield SM, Slater MR. Comparison of recoveries from halothane vs isoflurane anesthesia in horses. *JAVMA*. 1992;201: 559-563.
11. Matthews NS, Hartsfield SM, Mercer D, *et al*. Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg*. 1998;27:480-485.
12. Pertovaara A, Haapalinna A, Sirviö J, *et al*. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist. *CNS Drug Reviews*. 2005;11:273-88.
13. Ramseyer B, Schumucker N, Schatzmann U. Antagonism of detomidine sedation with atipamezole in horses. *J Vet Anaesth*. 1998;25:47-51.
14. Santos M, Fuente M, García-Iturralde P, *et al*. Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equine Vet J*. 2003;35:170-175.
15. Scheinin H, MacDonald E, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of atipamezole, a novel alpha-2- adrenoceptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1988;151:35-42.
16. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidina and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl*. 1989; 85:29-37.

1

INTRODUCCION

El objetivo de la anestesia moderna, es mantener una concentración cerebral de anestésico suficiente para llevar a cabo la intervención quirúrgica de un modo tal que permita una rápida recuperación de la misma (Eger, 1999).

El arte y la práctica de la anestesia se basan en un conocimiento general de los términos que: describan los efectos de la anestesia en los animales, de la farmacología de las sustancias anestésicas y de sus antagonistas, de los métodos correctos de administración del fármaco anestésico, y de la manera de responder a las complicaciones o urgencias relacionadas con los anestésicos (Muir *et al*, 2008).

Los objetivos fundamentales de cualquier proceso anestésico en veterinaria son (White y Moore, 1990):

- Proveer al caballo un estado de inconsciencia.
- Inmovilidad del animal.
- Analgesia del animal.
- Protección neurovegetativa.
- Que sea seguro y predecible.
- Al terminar el acto quirúrgico se espera que haya una recuperación rápida de las constantes fisiológicas y la capacidad motora vuelva a su estado de normalidad, sin excitación y sin secuelas).

Es muy importante tener en cuenta que el resultado de cualquier proceso anestésico no debe implicar para el caballo ninguna condición de morbilidad y por supuesto menos de mortalidad, sin olvidarnos que, además del riesgo para el caballo, la anestesia implica un riesgo de lesión para el clínico (Taylor y Clarke, 2007).

La anestesia general se asocia con riesgo de muerte o contratiempos graves en todas las especies, pero el riesgo de mortalidad o de morbilidad grave es especialmente elevado en caballos; Taylor y Clarke (2007) cifran en un 1% la mortalidad hasta 7 días después de la anestesia y la cirugía. Otros autores como Duke (2006) cifran la mortalidad entre un 0,63% y un 1,8% si las patologías por las que se realiza la anestesia son sencillas, aumentando a un 0,9% (aproximadamente 1:100) y hasta un 1,9% cuando se trata de emergencias tipo cólico.

Por otro lado nos encontramos con la existencia de una serie de factores de riesgo que incrementan la mortalidad en caballos, tales como la edad, a partir de los 14 años el riesgo es mayor; ciertas patologías, las fracturas incrementan la mortalidad en caballos mayores y en neonatos; y el tipo de cirugía, las cirugías de urgencias (no cólicos) el riesgo de mortalidad es 4,25 veces más alto que en cirugías programadas, y en cirugías de cólico el riesgo aumenta al 19,5% (Taylor y Clarke, 2007).

El riesgo de mortalidad en gatos y perros está cifrado en un 1:2065 y 1:1483 respectivamente, lo que demuestra a tenor de estos datos el riesgo evidente que corren los caballos durante la anestesia, frente a otros animales domésticos (Muir *et al*, 2008).

El caballo es una de las especies más desafiantes para anestesiarse por las dificultades anatómicas que presenta, lo cual lo hace muy susceptible para presentar mayores complicaciones antes, durante y después de la anestesia. Son criaturas grandes y potencialmente peligrosas; durante las fases de inducción y recuperación se tornan excitados y atáxicos, por lo cual es muy fácil que lesionen al veterinario (Taylor y Clarke, 2007). Debido a su peso que varía entre 450-800 kg, a su tamaño de 1,40 a 1,90 metros, a su temperamento y conformación de grandes masas musculares, a su largo del cuello y de la cavidad oral, a su amplitud torácica con respecto al tamaño de los pulmones y a su peso visceral: los caballos adultos pueden presentar, entre otras situaciones críticas en el periodo perianestésico, mayor riesgo de sufrir hipoventilación, apnea, hipoxemia, hipotensión arterial, hipoperfusión, síndrome de miopatía-neuropatía, hipertermia maligna, arritmias cardíacas, obstrucción aguda de las vías aéreas, excitación, dolor, cólico y ceguera temporal (Hubbell y Muir, 2006; Doherty y Valverde, 2006).

Estos tres factores citados con anterioridad: temperamento, tamaño y peso del animal, determinan un abordaje anestésico bastante diferente del utilizado en pequeños animales. Para asegurar y mantener la normalidad fisiológica, los agentes inductores deben ser de confianza y predecibles. La excitación y el forcejeo que ocurren bajo planos superficiales de anestesia pueden conducir a consecuencias desastrosas, tanto para el caballo como para el personal. En forma similar, durante el periodo de recuperación, el animal debe quedarse quieto hasta que presente la suficiente capacidad de coordinación para levantarse sin lesionarse (Young y Taylor, 1993; Johnston *et al*, 1995)

Un caballo que parece estar bien sedado puede responder de forma violenta a un estímulo, por lo que es importante tomar las precauciones adecuadas en cuanto a las áreas de permanencia y la manera de sostener al paciente. Tanto la anestesia como la inmovilización química, o ambas, son procesos reversibles; el objetivo de la anestesia es producir un medio de inmovilización química cómodo, seguro, eficaz, además de barato, de forma que se puedan llevar a cabo los procedimientos clínicos con un mínimo de estrés, dolor, molestias y efectos secundarios tóxicos para el paciente y para el anestesista, así mismo las respuestas del paciente pueden variar porque las dosificaciones y técnicas están pensadas para el animal “*medio o normal*” sano; por ello, es fundamental que el veterinario sepa cómo modificar las técnicas anestésicas para cada paciente en particular (Taylor y Clarke, 2007).

El decúbito es condición asociada a la anestesia general que exagera las peculiaridades anatómicas y fisiológicas, comprometiendo drásticamente la ventilación alveolar, ya que disminuye la capacidad pulmonar (Hubbell, 1996). En casi todos los caballos y en particular los de mayor peso, el resultado es, independientemente de la combinación anestésica usada, hipoxemia e hipercapnia variables, de acuerdo con gran número de factores como: tipo de sedantes, anestésico, dosis, estado de salud del caballo, tiempo de decúbito, tipo de cirugía, uso de fármacos perioperatorios (Garner *et al*, 1971; Dodman y Waterman, 1979).

El desarrollo de nuevos y mejores fármacos, así como de equipos y técnicas de seguimiento, han hecho que una situación que representaba un altísimo riesgo bajo condiciones muy precarias, ahora sea un procedimiento con margen de seguridad muy alto en donde existe un amplio conocimiento de las diferentes condiciones que afectan al paciente en todo el periodo perianestésico.

El considerable aumento en el número de actuaciones quirúrgicas (cólicos, traumatismos, etc.) que requieren anestesia general y su variabilidad en el tiempo, ha motivado a investigar gran variedad de combinaciones para tal fin. La tendencia de la anestesia general es la reducción de problemas en el periodo perianestésico, como son entre otros: arritmias, hipotensión, insuficiencia respiratoria, excitación motora, ansiedad o irritabilidad, daño neuromuscular o miopatía postanestésica (Riebold, 1990).

Idealmente se sabe que no existe el anestésico ideal, la mezcla elegida para lograr la anestesia general en equinos debe reunir diferentes características, de tal forma que permitan una sedación adecuada y un estado de inconsciencia profunda, pero sin modificar severamente las funciones vitales del animal. Tanto la profundidad como la duración de la anestesia deben ser predecibles a fin de ajustar la magnitud del acto quirúrgico con la combinación anestésica, sin alterar las funciones cardiovascular o respiratoria, a pesar de lograrse una buena relajación muscular y evitando el movimiento del caballo a destiempo (Hubbell, 1996).

Tenemos que hacer hincapié, que un factor muy importante de la analgesia es que debe suprimir por completo el dolor para evitar respuestas autonómicas simpáticas y para que la fase de recuperación del caballo sea lo más tranquila, fácil, y sin que produzcan accidentes a los operarios y al animal.

1.1. Recuperación anestésica del caballo.

Si bien ha quedado demostrado que el riesgo de muerte durante la anestesia es mucho más elevado en los caballos que en otras especies domésticas y que en seres humanos, es importante recordar que aun una anestesia sin incidentes puede producir problemas durante el periodo postoperatorio (Taylor y Clarke, 2007). Es más, muchas de las complicaciones en anestesia equina se desarrollan durante la fase de recuperación por ser un periodo crítico y poco controlable, y muchos problemas que se producen durante la anestesia en caballos son consecuencia de la acción de los agentes anestésicos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, y se hacen evidentes durante el periodo de recuperación (Taylor y Clarke, 2007).

En todos los animales sometidos a anestesia general ocurre cierto grado de depresión respiratoria y deterioro de la oxigenación. En los caballos, los niveles de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) pueden elevarse de forma sustancial, mientras que los de oxígeno arterial (PaO_2) pueden descender hasta niveles impredecibles. Esto tiene ciertas implicaciones para el manejo de la anestesia y el periodo de recuperación (Brownlow et al, 1985).

La anestesia inhalatoria en caballos va acompañada por **hipoventilación alveolar** y causa la elevación en la PaCO_2 con la concomitante reducción del potencial de hidrógeno (pH) (Gillespie et al, 1969).

Por lo general, la hipercarbia/hipercapnia se produce porque los quimiorreceptores normalmente se estimulan por la hipoxia causando un aumento de la ventilación alveolar; sin embargo, durante la anestesia el caballo está recibiendo una mezcla de aire rica en oxígeno (O_2). De esta manera, la reducción de esta hipoxemia conduce a la disminución de la ventilación alveolar y a la reducción de dióxido de carbono (CO_2). Esta se evidencia durante el decúbito, sin considerar la posición del cuerpo del caballo.

Los niveles de PaCO_2 del caballo no exceden los 50 mmHg, pudiendo alcanzar a 100 mmHg durante los niveles profundos de la anestesia. En general los valores superiores a 65 mmHg son de importancia (Brownlow et al, 1985).

Las causas de hipoventilación pueden identificarse al considerar los factores de la siguiente ecuación:

$$\text{Ventilación alveolar minuto (VM)} = \text{Volumen Tidal (VT)} \times \text{Frecuencia respiratoria (Fr)}$$

Cuando un caballo se encuentra bajo anestesia general todos los factores que gobiernan la ventilación alveolar minuto se encuentran alterados. En ciertas circunstancias puede producirse una depresión respiratoria inducida por drogas, reduciéndose el volumen tidal o corriente y la frecuencia respiratoria (Steffey y Howland, 1978; Kellman, 1977; Gillespie *et al*, 1969) debido a que la mayoría de los anestésicos son depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), hay una disminución tanto de la frecuencia respiratoria (FR) como del volumen tidal (VT) y de la respuesta ventilatoria ante el acumulo de CO₂ (Soma, 1980).

El grado de hipercarbia/hipercapnia se relaciona con la dosis del anestésico; la PaCO₂ tiende a aumentar en proporción directa a la profundidad de la anestesia. Después del aumento inicial de la PaCO₂ un caballo mantenido con una concentración alveolar constante de halotano tiene pocos cambios de la PaCO₂ hasta 2 o 3 horas después, y luego los niveles de CO₂ arterial aumentan en forma gradual (Steffey y Howland, 1978; Steffey *et al*, 1987).

Es normal que en los caballos anestesiados se produzca un aumento del espacio muerto fisiológico. Esto significa que hay una mayor proporción del VT que no contribuye al intercambio gaseoso, en algunos casos llegan al 60% del VT como espacio muerto (Hall *et al*, 1968).

Además, el CO₂ exhalado se puede volver a inspirar si el espacio muerto del circuito anestésico es excesivo. Esto sucede cuando se utiliza un bajo flujo de gas en un sistema “vaivén” o cuando hay un defecto en la absorción de CO₂ en un sistema circular (Brownlow *et al*, 1985).

Durante la anestesia general se puede presentar una reducción en la capacidad residual funcional debido a varias razones. La anestesia general altera la expansión de la pared torácica y los movimientos del diafragma, provocando un 50% de reducción de la capacidad residual funcional en el caballo, en comparación con el 16 y el 27% de otras especies (Soma, 1980).

En consecuencia, esto conduce al cierre de las vías aéreas, con atrapamiento de gas en los alvéolos, al colapso alveolar y a un aumento de la derivación intrapulmonar derecha-izquierda (Hall, 1981).

La resistencia a la respiración aumenta de 3 a 4 veces como resultado directo del circuito anestésico, llevando a una disminución de la ventilación. El tamaño de las tubuladuras de inspiración y expiración del circuito anestésico, el diámetro del tubo endotraqueal, el tipo de flujo que sigue el gas a través de los tubos flexibles y el diseño de las válvulas y el canister presentan influencias sobre la resistencia (Brownlow *et al*, 1985).

Las consecuencias de una hipercardia/hipercapnia moderada a grave (PaCO_2 de 65 a 100 mmHg) están asociadas con la naturaleza ubicua del CO_2 y sus diversos efectos y sitios de acción. Con valores de hasta 150 mmHg, el flujo sanguíneo y la presión del líquido cefalorraquídeo aumentan y hay una depresión progresiva de la actividad del SNC. Con niveles mayores de CO_2 se produce excitación y convulsiones que terminan en una depresión progresiva e inconsciencia (Nunn, 1972; Scurr y Feldman, 1974).

Los efectos de la hipercardia sobre la piel y el músculo esquelético están entre los efectos vasodilatadores directos del CO_2 y los vasoconstrictores secundarios a la actividad adrenérgica simpática. Sin embargo, durante la anestesia la respuesta predominante es la vasodilatación cutánea y la vasoconstricción muscular (Cullen *et al*, 1969; Nunn, 1972).

La anestesia general y el decúbito disminuyen de manera marcada la eficiencia del intercambio gaseoso en los caballos. El **deterioro de la oxigenación** se caracteriza por la presencia de una PaO_2 por debajo de la presión parcial de oxígeno alveolar (PAO_2) (Hall *et al*, 1968; Weaver, 1968; Gillespie *et al*, 1969; Hall, 1971; Mitchell y Littejohn, 1974; Steffey *et al*, 1977).

En teoría, los caballos que respiran altas concentraciones de oxígeno (90%) durante la anestesia inhalatoria deberían tener una PaO_2 de 500-600 mmHg, sin embargo, bajo condiciones clínicas, muchos caballos tienen valores bastantes más bajos, llegando incluso a 150 mmHg. Esta diferencia entre lo calculado y lo medido se denomina diferencia de tensión de oxígeno alveolar/arterial (P(A-a)O_2). Durante la anestesia inhalatoria esta diferencia puede variar desde 100 a 450 mmHg. (Weaver, 1968; Brownlow *et al*, 1985; Hogdson *et al*, 1986). Así mismo, los caballos que se encuentran en decúbito dorsal pueden tener una PaO_2 inferior a los de aquellos que se encuentran en decúbito lateral (Steffey *et al*, 1977).

Los factores que gobiernan el flujo de oxígeno tisular son el flujo sanguíneo y el contenido de oxígeno en la sangre (Nunn, 1972). El flujo de sangre depende del volumen minuto, mientras que el contenido de oxígeno está determinado por la concentración de hemoglobina y su saturación con oxígeno. Por lo tanto, la saturación de hemoglobina con oxígeno determinada por la PaO_2 , es solo uno de los tres factores de importancia en la oxigenación tisular.

En el caballo consciente la disminución del 50% de la hemoglobina o de la saturación de la misma con oxígeno puede ser bien tolerada ya que un aumento compensatorio del volumen minuto mantiene la oxigenación tisular. Si los tres componentes, concentración y saturación de hemoglobina y volumen minuto, disminuyen de forma simultánea, tal como puede ocurrir en un paciente muy enfermo, reducciones de tan solo el 30% pueden llegar a ser fatales, a menos que se corrijan de inmediato (Freeman y Nunn, 1963).

Debido a que durante la anestesia general inhalatoria el animal respira una alta concentración de oxígeno, es muy raro que la disminución de la PaO_2 sea un problema. Mientras que el caballo este respirando una mezcla con 90% de oxígeno, la mayoría de los pacientes presentarán una PaO_2 mayor de 150 mmHg y la saturación con oxihemoglobina será del 98% o más. Como el aumento de la PaCO_2 y de la temperatura corporal y la disminución del pH desvían la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha reducen la saturación de la hemoglobina, se debe mantener la PaO_2 en la anestesia por encima de 150 mmHg.

Es más probable que la hipoxemia se produzca durante la inducción de la anestesia con la utilización de agentes intravenosos, durante la recuperación de una anestesia inhalatoria y cuando se permite que el animal respire aire ambiental. Si el caballo se traslada al box de recuperación teniendo un ligero plano anestésico, con reflejo palpebral enérgico, nistagmo rápido y reflejo auricular, el volumen minuto aumentará en forma importante y reducirá la hipoxemia. Además, a menos que se utilice un flujo de oxígeno relativamente alto la elevación real de la PaO_2 es mínima (Stick *et al*, 1987).

La **hipotensión** arterial es una complicación común durante la anestesia de un caballo (Brownlow *et al*, 1985; Klein *et al*, 1982).

En general, la reducción de la presión arterial es proporcional a la profundidad de la anestesia. En consecuencia, si se mantiene al animal en un plano anestésico superficial compatible con el procedimiento quirúrgico, la presión arterial será satisfactoria. Sin embargo, en ocasiones aun en estos planos aparece hipotensión en el paciente quirúrgico, presentando una presión arterial media de 50-60 mmHg. Para asegurarse un buen flujo de sangre a través de los riñones y del tracto gastrointestinal es necesaria una presión arterial de por lo menos 60 mmHg. Con presiones más bajas, hay falta de autorregulación del lecho vascular y alteración del flujo sanguíneo a nivel cerebral, coronario y renal (Hubbell *et al*, 1984).

También se ha implicado a la hipotensión arterial en el síndrome de miopatía postquirúrgica (Grandy *et al*, 1987).

A parte de los efectos agudos de la anestesia sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio, la mayoría de los problemas que tienen lugar durante la anestesia equina se manifiestan o se desarrollan durante el periodo de recuperación, siendo la **miopatía y la neuropatía postoperatorias** los ejemplos más comunes.

El equino parece estar particularmente predispuesto a sufrir las alteraciones antes descritas, ya que los efectos nocivos del decúbito se potencian con los efectos depresores de las drogas anestésicas empleadas, especialmente, si consideramos que esta especie no está adaptada anatómica ni fisiológicamente a períodos prolongados de decúbito. Numerosos estudios han demostrado que el equino permanece sólo un 11% del día en posición de decúbito, siendo éste preferentemente esternal y repartido en 4 a 5 períodos de descanso sin adoptar voluntariamente la postura de decúbito dorsal.

Dado los riesgos que involucra la anestesia general en el equino por todas las razones antes descritas, es de vital importancia realizar previo a la anestesia, una completa evaluación del estado basal del paciente, de manera tal, que el protocolo anestésico usado otorgue el máximo de seguridad, minimizando los riesgos pre y postanestésicos, sin prolongar excesivamente el período de recuperación. Sin embargo, dada la variabilidad que presentan los valores basales normales, tanto bioquímicos como hematológicos y de constantes vitales en los diferentes ejemplares, es preferible establecer un registro basal individual en cada uno de ellos, teniendo presente que la obtención de un valor anormal no implica necesariamente la existencia de un problema clínico. Se debe considerar, que además de las alteraciones ventilatorias durante la anestesia producto del decúbito, es posible la presentación de daño muscular postanestésico, como una complicación de cualquier procedimiento prolongado y que requiera de anestesia general. El origen de estas miopatías y miositis aún no está completamente dilucidado, sin embargo, la explicación tradicional establece la relación con la compresión de la masa muscular durante el decúbito. También se ha sugerido que el origen podría estar en un descenso de la presión sanguínea asociado con la anestesia y el peso del animal que comprime los grandes grupos musculares, aumentando la resistencia al flujo sanguíneo en los mismos, con lo cual se produciría un período de perfusión tisular con isquemia e hipoxia local, resultando el daño, en algunos casos, provocado por la oclusión temporal del aporte sanguíneo arterial o del retorno venoso, siendo este daño mayor a medida que aumenta el peso del animal, como así mismo, mayor es el riesgo de presentar miopatía, mientras más se prolongue el período de anestesia y por lo tanto el tiempo de decúbito del paciente (Dodman *et al*, 1988).

Se atribuye además como causa de estas complicaciones postanestésicas un origen neurológico, por la parálisis del nervio radial y el nervio peroneo que suele observarse como parte de estas alteraciones, sin embargo, es posible que otros factores, como peso del animal, duración del procedimiento quirúrgico, posición del paciente, tipo de superficie de apoyo, efecto de las drogas utilizadas sobre la presión sanguínea, gasto cardíaco y aporte de oxígeno a los tejidos, etc., tengan además del componente neurológico algo que ver en la génesis de estos cuadros (Dydsen *et al*, 1988).

Cuando el síndrome postanestésico es inducido por una compresión traumática del miembro, la presión local sobre la piel causa una presión directa en la masa muscular subyacente y sobre su aporte vascular. Esto origina una isquemia muscular con pérdida de la integridad capilar en el músculo y eventualmente necrosis de éste (Taylor y Clarke, 2007).

Sin embargo, estudios han demostrado que un 66% de los equinos que presentan miopatías postanestésicas, muestran signos clínicos bilaterales a pesar de haber sido sometidos a un decúbito lateral, esto indicaría que la presión directa de la masa muscular no sería la única causa de esta condición. Las miopatías postanestésicas presentan los signos característicos del cuadro de rabdomiolisis; músculos duros, dolor a la palpación, dificultad para mantenerse en pie, sudoración profusa y compromiso sistémico. Además, es posible observar un marcado incremento en los niveles séricos de las enzimas aspartatoaminotransferasa (AST) y creatínquinasa (CK). Así, se ha visto que equinos anestesiados y mantenidos en decúbito lateral con hipotensión (55–65 mmHg), presentan valores significativamente mayores en sus enzimas AST y CK en relación a ejemplares mantenidos en las mismas condiciones pero con normotensión (85–95 mmHg), como también una mayor incidencia de cojeras postanestésicas (Taylor y Clarke, 2007).

Es posible deducir que el decúbito lateral en equinos anestesiados produce un daño muscular irreversible, el cual obedecería más que a un daño estructural por necrosis o destrucción de la fibra muscular, a un proceso inflamatorio con aumento de permeabilidad de las fibras. Lo anteriormente señalado se deduce de la recuperación de los niveles séricos de CK a las 24 horas post anestesia a pesar de mantener aún los niveles altos de AST.

No se conocen medidas preventivas específicas para evitar estas complicaciones post anestésicas, sin embargo, la determinación de niveles séricos de enzimas tales como AST y CK, junto a otros parámetros del individuo previo a la anestesia, podrían servir para identificar a aquellos ejemplares de alto riesgo. Asimismo, reducir la duración de la anestesia cuando sea posible, mantener el paciente bien oxigenado, asegurar que el animal permanezca bien almohadillado mientras se encuentre en posición de decúbito, mantener un plano mínimo de anestesia quirúrgica con mínima depresión cardiorrespiratoria y con una presión sanguínea adecuada, son factores que ayudan a prevenir las complicaciones postanestésicas.

1.1.1. Manejo de la recuperación anestésica del caballo.

La anestesia se debe manejar de tal forma que al aproximarse el final del acto quirúrgico, la concentración del gas anestésico inhalado se reduzca progresivamente (Brownlow *et al*, 1985). Una vez presentes el movimiento de las orejas y el reflejo deglutorio, puede efectuarse la extubación, teniendo en cuenta que alrededor del 10% de los caballos desarrollan cierto grado de obstrucción del tracto respiratorio superior y se los debe volver a intubar. Se cree que la causa de esta obstrucción se debe a desplazamiento del paladar blando, colapso faríngeo y/o edema de los cornetes (Brownlow *et al*, 1985).

A medida que el caballo se recupera de la anestesia trata de ponerse de pie, en la mayoría de los casos sin éxito, lo que genera un estado de excitación que junto con la ataxia propia del periodo postanestésico pueden conducir a lesiones, las cuales están relacionadas directamente con el tamaño y el temperamento del caballo así como con la naturaleza y la duración del procedimiento quirúrgico.

El caballo, por ser un animal que corre para alejarse de todo aquello que lo atemorice o lastime, tiende a intentar incorporarse y mantenerse en estación antes de estar preparado para hacerlo.

Las lesiones importantes durante este periodo de recuperación, en especial las fracturas de miembros que obligan a la eutanasia, causan una mortalidad sustancial relacionada con la anestesia (Duke, 2006). Esto se atribuye a una combinación de ataxia y excitación, siendo probable que algunos caballos, con fractura durante la recuperación, hayan tenido miopatía o neuropatía (Taylor y Clarke, 2007).

Es imposible garantizar una fase de recuperación anestésica libre de excitación y ataxia en la que el caballo se ponga de pie en un periodo de tiempo relativamente corto, aunque, son muchos los factores que pueden ayudar a que este periodo sea lo más tranquilo posible.

Entre estos factores debemos destacar el procedimiento anestésico y analgésico utilizado y las condiciones en las que se desarrolló el mantenimiento y la recuperación anestésica; sin embargo, y aun así, en muchas ocasiones nos vemos obligados a utilizar pequeñas dosis de sedantes que nos aseguren un relativo periodo de calma durante la fase de inconsciencia post-anestésica.

- Agentes anestésicos utilizados.

Los agentes de inducción y mantenimiento producen cierto efecto sobre el comportamiento del caballo durante la recuperación (Young y Taylor, 1993; Young *et al*, 1993). Por tal motivo se recomienda instituir la sedación durante la recuperación para evitar la desorientación del animal.

- Analgesia.

La analgesia postoperatoria adecuada mejora el comportamiento del caballo durante la recuperación. Un caballo con dolor tiene mayor probabilidad de moverse e intentar levantarse/incorporarse, antes de estar preparado para hacerlo. En teoría, es más eficaz administrar analgésicos antes del inicio del dolor, para producir el efecto “*preferencial*”, aunque aún no se ha demostrado si esta estrategia es adecuada para equinos (Taylor y Clarke, 2007).

Es preferible administrar el analgésico junto con la premedicación, o por lo menos antes de comenzar la cirugía; después de terminar la intervención, los analgésicos se deben administrar antes de que el caballo recupere la conciencia, pues de lo contrario se perderá su efecto beneficioso para la recuperación (Taylor y Clarke, 2007).

- Sedación.

Se puede emplear para prolongar el periodo en decúbito y suavizar el intervalo entre estado de inconsciencia y el momento que el animal está preparado para incorporarse (Taylor y Clarke, 2007; Muir, 2009; Kerry *et al*, 2013).

Inmediatamente después de la anestesia sólo se pueden administrar dosis pequeñas de agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Los fármacos más usados en veterinaria equina son la xilacina y la romifidina (Kerry *et al*, 2013) administrados en bolos intravenosos (IV), aunque en la actualidad se utiliza con mayor asiduidad la detomidina (DET) (1-2 µg/Kg) (Taylor y Clarke, 2007; Muir, 2009).

- Ambiente tranquilo.

A medida que se transporta el animal hacia el área de recuperación, comienza otro periodo crítico de la anestesia. Debido a su naturaleza, algunos caballos sienten pánico durante la salida anestésica y tratan de pararse de forma prematura. En consecuencia, debemos asegurarnos de tener una sala de recuperación que esté a oscuras y tranquila para minimizar los estímulos extraños (Hubbell y Muir, 2006; Doherty y Valverde, 2006).

Es necesario que la sala de recuperación sea lo suficientemente grande como para permitir que una o dos personas estén de pie al lado del caballo, pero bastante pequeña como para impedir que el animal se traumatice a sí mismo si tiene dificultades para pararse en el primer intento. Las paredes y la puerta de escape deben ser lisas y bien almohadilladas y el piso debe contar con la suficiente tracción como para permitir que el caballo se pare sin resbalar (Hubbell y Muir, 2006).

Algunos autores como Brownlow *et al*. (1985) han observado que cuando los caballos se recuperan sobre una goma espuma de 25 cm de espesor se reducen las lesiones descritas.

- Posición del caballo en el box de recuperación.

Existen opiniones diferentes en cuanto a la necesidad de voltear al caballo en recuperación sobre el lado que estaba hacia arriba durante la cirugía. El animal se debe dar la vuelta de manera lenta, ya que el movimiento induce la liberación de los productos del metabolismo anaerobio a la circulación. Por otra parte, el pulmón que queda hacia abajo y los grandes vasos del tórax serán comprimidos por el otro pulmón, que ahora se encuentra edematoso. Esta maniobra puede exacerbar la hipoxemia, pero el músculo que antes estaba comprimido tenga una perfusión más rápida. Por lo tanto, mientras se asegure una vía aérea permeable, la recuperación se puede mejorar si el paciente se hace rodar a una posición incómoda, porque de esta manera será incapaz de incorporarse hasta que mejore su nivel de conciencia y se sienta más fuerte (Young y Taylor, 1993; Taylor y Clarke, 2007).

- Hora de la anestesia.

Si se realiza una cirugía fuera del horario normal de trabajo, conlleva un mayor riesgo para los caballos. Este aumento del riesgo es independiente del hecho de que la mayoría de estos casos son de emergencia. Operaciones realizadas entre la medianoche y las 6 de la mañana conllevan el mayor riesgo de mortalidad. Esto puede ser debido a la naturaleza de la emergencia, así como a la escasez de personal y al cansancio (Doherty y Valverde, 2006).

- Duración de la anestesia.

Los largos períodos de la anestesia con anestésicos volátiles se asocian a menudo con depresión cardiovascular y perfusión tisular deficiente, lo que deriva en serios problemas como son la parada cardiorrespiratoria o la miopatía postanestésica (Young y Taylor, 1993; Doherty y Valverde, 2006; Taylor y Clarke, 2007).

1.1.2. Sujeción farmacológica.

El desarrollo de la cirugía en el equino ha estado estrechamente ligada a los avances logrados en el campo de la anestesiología, especialmente en lo que dice relación con cirugía abdominal y ortopédica, las cuales requieren un estado de anestesia quirúrgica muy prolongado en plano medio a profundo, con un grado máximo de relajación muscular y analgesia y al mismo tiempo con un mínimo de depresión cardiorrespiratoria y con una mínima prolongación y/o excitación durante la recuperación.

Todo esto hoy en día es posible con el uso de anestésicos inhalatorios. Sin embargo, estos recursos sólo son accesibles en grandes centros de atención de equinos, permaneciendo como una alternativa viable con todas sus desventajas, el uso de esquemas anestésicos endovenosos que puedan ser utilizados en terreno con un mínimo de riesgo para el paciente y para el profesional.

Tenemos que saber que en pequeños animales, los sedantes se usan ampliamente en veterinaria para inmovilizar químicamente a los pacientes de cara a efectuar procedimientos poco cruentos (Gleed, 1987; Muir *et al*, 2008). Estos fármacos también son administrados de forma rutinaria en la preanestesia, ya que resultan beneficiosos para el posterior desarrollo de la anestesia general. Cuando se utilizan de forma apropiada, proporcionan un estado de calma y sedación que permite vencer la resistencia y excitación que en condiciones normales, se manifestarían durante la inducción anestésica. Además, reducen el estrés y las dosis necesarias de anestésicos generales por fenómenos de sinergismo (Prince y Ohnishi, 1980; Gleed, 1987; Hall *et al*, 2001).

Los sedantes más utilizados en las especies domesticas son los derivados fenotiacínicos, las benzodiacepinas y los agonistas alfa-2 adrenérgicos. Se calcula que actualmente, más de siete millones de pacientes son sedados o premedicados cada año en todo el mundo estos productos (Maze y Tranquilli, 1991).

En la práctica de la medicina equina con frecuencia es necesaria la sujeción química ("*chemical restraint*") o la anestesia general para controlar al paciente no cooperador durante la realización de un procedimiento diagnóstico (radiografías, ultrasonografía, artrocentesis o endoscopia); proveer analgesia durante el examen de un paciente con cólico por ejemplo o inmovilizar a un caballo a los efectos de llevar a cabo un procedimiento quirúrgico menor. En consecuencia, las drogas se utilizan para producir tranquilización, sedación, hipnosis y analgesia. En otras circunstancias, se puede necesitar anestesia general para efectuar algún método complementario (radiografías de cuello o de pelvis) o un tratamiento quirúrgico de una alteración específica. Debido a que la duración de la anestesia puede variar desde pocos minutos a varias horas, se han desarrollado numerosas técnicas y protocolos (Brownlow *et al*, 1985).

El objetivo de la sujeción química es proveer sedación, inmovilización en estación y algo de analgesia, de tal forma que puedan llevarse a cabo exámenes clínicos o cirugía menor. Los fármacos usados como medicación preanestésica y para contención química de pie en caballos, se clasifican como sedantes-hipnóticos, no opioides y analgésicos opioides (Matthews *et al*, 1991) (Tabla 1.1).

Sin embargo, si se las administra como único fármaco puede ser necesario utilizar dosis excesivas. En esta situación, en algunos caballos los efectos adversos se vuelven más evidentes, sin lograr el efecto deseado.

A pesar de su clasificación, todos estos fármacos producen efectos variables en el sistema nervioso central. Además la combinación de éstos, ya sean de la misma o diferente familia, producen efectos aditivos y ocasionalmente sinérgicos (Tabla 1.2 y 1.3).

No existe ningún fármaco sedante o anestésico por si solo ideal para cumplir con todos los objetivos de la anestesia general, sin alterar la homeostasia del caballo, esta es la razón por la que se tienen que combinar diferentes fármacos para el desarrollo de la anestesia general óptima (Riebold, 1990; Hubbell, 1996; Sams y Muir, 2009).

Aunque se recomienden muchos protocolos de combinación, no hay una técnica aceptada universalmente. La elección del fármaco o de los fármacos y sus dosis se determina sobre la base del temperamento del animal y el procedimiento que debe realizarse.

Tabla 1.1. Fármacos preanestésicos en caballos (adaptada de Colahan *et al*, 1998).

Sedantes hipnóticos	No opioides	Opioides
Fenotiacínicos <ul style="list-style-type: none"> • Acepromacina • Promacina • Propiopromacina 	Alfa-2 agonistas <ul style="list-style-type: none"> • Xilacina • Detomidina • Medetomidina • Romifidina 	Agonistas <ul style="list-style-type: none"> • Morfina • Meperidina • Oximorfona • Metadona
Benzodiacepinas <ul style="list-style-type: none"> • Dlacepam • Zolacepam • Midazolam 		Agonistas-antagonistas <ul style="list-style-type: none"> • Pentazocina • Butorfanol • Nalbufina • Buprenorfina

Tabla 1.2. Fármacos tranquilizantes y sedantes en caballos (adaptada de Muir *et al*, 2008).

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía
Acepromacina	0,02-0,08	IV-IM
Promacina	0,2-1	IV-IM
Detomidina	0,01-0,02	IV
Medetomidina	0,010-0,020	IV
Romifidina	0,01-0,02	IV
Xilacina	0,4-1	IV
Dlacepam	0,02-0,008	IV
Midazolam	0,02-0,04	IV-IM

Tabla 1.3. Combinaciones de fármacos para la sedación y la premedicación (adaptada de Taylor y Clarke, 2007).

Combinación	Dosis sedación (mg/kg)	Dosis premedicación (mg/kg)
Acepromacina/Xilacina	0,02-0,05/0,5-0,6	0,03/0,01
Acepromacina/Detomidina	0,03/1	0,03/0,02
Acepromacina/Romifidina	0,03/0,05	0,03/0,1
Acepromacina/Butorfanol	0,02-0,05/0,02-0,04	0,03/0,02
Acepromacina/Metadona	0,05-0,1/0,1	0,03/0,1
Xilacina/Butorfanol	0,5-1/0,02	0,5-1/0,01-0,02
Detomidina/Butorfanol	0,01-0,015/0,02-0,03	0,02/0,02
Romifidina/Butorfanol	0,05/0,02-0,03	0,05-0,1/0,02
Xilacina/Metadona	0,5/0,1	0,5-1/0,1
Detomidina/Metadona	0,01-0,015/0,1	0,01-0,02/0,1
Acepromacina/Butorfanol	0,04-0,06/0,01-0,02	0,03/0,02
Detomidina/Acepromacina	0,01-0,015/0,04-0,06	0,015/0,03
Metadona/Detomidina	0,05-0,1/0,01-0,015	0,05/0,015

1.2. Receptores adrenérgicos.

Los receptores adrenérgicos o también denominados adrenorreceptores, son una clase de receptores asociados a la proteína G (GPCR, del inglés *G protein-coupled receptors*), los cuales son activados por las catecolaminas endógenas (drogas simpaticomiméticas que actúa como agonista del Sistema Nervioso Periférico, a partir de ahora, SNP), constituyendo la noradrenalina (NA) el neurotransmisor principal de este sistema (Adams, 2001).

Los receptores asociados a proteínas G, comprenden una gran familia de proteínas de receptores transmembrana que perciben moléculas desde fuera de la célula y activan las vías de transducción de señales para finalmente elaborar las respuestas celulares. Por otro lado, los receptores asociados a las proteínas G, están involucrados en multitud de enfermedades, y son el blanco de aproximadamente el 40% de todos los medicamentos actuales (Overington *et al*, 2006).

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, estos receptores adrenérgicos se han estudiado ampliamente al representar una población de gran importancia en el mantenimiento de la fisiología de los animales y del hombre (Mueller *et al*, 1975; Masson y Angel, 1983), pues se encuentran ampliamente distribuidos por todo el organismo, localizándose en diferentes tejidos como el SNC, células musculares lisas de vasos, riñones, hígado, corazón, etc.

Entre las acciones propias del sistema adrenérgico que interesan desde un punto de vista anestésico, se encuentran (Mueller *et al*, 1975; Masson y Angel, 1983):

- La modulación de la consciencia a nivel cortical.
- El procesamiento de los estímulos sensitivos.
- La modulación de los requerimientos anestésicos.

La primera clasificación de los receptores del sistema adrenérgico la realizó Ahlquist en 1948 basándose en sus acciones farmacológicas y no en su función excitatoria o inhibitoria, como ciertos investigadores habían sugerido previamente. Ahlquist estudió los efectos de 5 catecolaminas sobre 8 funciones fisiológicas diferentes, observando un efecto muy marcado de las catecolaminas sobre 5 de las funciones, no siendo igualmente potente el efecto ejercido en las otras 3 funciones. En base a esto postuló la posible existencia de dos poblaciones diferentes de receptores adrenérgicos, a unos los llamó “*alfa*” y a los otros “*beta*”.

Posteriormente, Lands *et al.* (1967) dividieron los receptores adrenérgicos beta en beta-1 y beta-2 basándose en sus características farmacológicas. Estos autores compararon la potencia relativa de 15 aminas agonistas o simpaticomiméticas sobre la inducción de lipólisis, la estimulación cardíaca y la relajación de la musculatura lisa vascular y bronquial, lo que utilizaron para dividir los receptores adrenérgicos beta en beta-1 y beta-2. La existencia de dos subtipos de receptores adrenérgicos beta ha sido demostrada posteriormente gracias al desarrollo de agentes antagonistas selectivos mediante estudios de unión a ligandos (“*radioligand binding studies*”) (Minneman *et al.*, 1979).

La subdivisión de los receptores adrenérgicos alfa ha recorrido un camino mucho más tortuoso que la de los receptores adrenérgicos beta. En 1971, cuatro grupos diferentes de investigadores de forma independiente sugirieron la existencia de receptores adrenérgicos alfa pre-sinápticos que regularían la liberación de NA (Farnebo y Hamberger, 1971; Kirpekar y Puig, 1971; Starke, 1971). Por ejemplo Kirpekar y Puig (1971) sugirieron que: “*La noradrenalina que es liberada por estimulación nerviosa actúa sobre los receptores adrenérgicos alfa localizados en la membrana pre-sináptica para inhibir su propia liberación*”.

Más tarde, Dodocovich y Langer (1974) por un lado y, Starke *et al.* (1974) por otro, demostraron que los receptores adrenérgicos alfa pre-sinápticos y post-sinápticos eran diferentes, lo cual llevó a Langer (1974) a proponer que: “*El receptor adrenérgico alfa que media respuesta del órgano efector se debería llamar alfa-1, mientras que el receptor alfa pre-sináptico regulador de la liberación de neurotransmisor debería ser llamado alfa-2*”.

Esta primera subdivisión estaría basada en la supuesta localización anatómica y las funciones fisiológicas, estando localizados los receptores alfa-1 a nivel post-sináptico, mediadores de efectos vasoconstrictores y otros efectos simpaticomiméticos, mientras que los alfa-2 estarían localizados a nivel pre-sináptico, constituyendo los autorreceptores inhibidores que responden a la presencia de NA en la unión sináptica para inhibir una mayor liberación de neurotransmisor (Langer, 1974). Sin embargo, estudios posteriores revelaron la presencia de receptores alfa-2 a nivel post-sináptico en diversos tejidos orgánicos con distintas funciones fisiológicas.

Berthelson y Pettinger (1977), incluyeron dentro del concepto de receptores adrenérgicos alfa a otros receptores, tales como los que se encuentran en los órganos neuroendocrinos, que eran similares a los receptores pre-sinápticos en términos de potencia frente a agentes agonistas y antagonistas. Estos autores sugirieron la existencia de, al menos, dos subtipos farmacológicamente diferentes de receptores adrenérgicos alfa: alfa-1 y alfa-2.

La clasificación a partir de ese momento se comenzó a basar en la afinidad relativa de los diferentes agentes antagonistas por uno u otro tipo de receptor como criterio para su clasificación (Starke, 1981).

En un intento de definir los mecanismos bioquímicos asociados a los subtipos de receptores previamente clasificados, Wikberg (1979) por un lado y, Fain y García-Sainz (1980) por otro, observaron que existía una correlación entre estos mecanismos y la respuesta farmacológica obtenida. Su hipótesis era que *“los receptores alfa-1 median los efectos secundarios a una elevación intracelular de calcio y un aumento de fosfatidinositol, mientras que los receptores alfa-2 median los efectos derivados de una inhibición de la adenilato-ciclasa”* (Fain y García-Sainz, 1980). Sin embargo, como ya demostraron Bylund y U’Prichard (1983), existen otros mecanismos bioquímicos involucrados, aparte de los descritos anteriormente, en la mediación de los efectos de los receptores alfa adrenérgicos, principalmente en el caso de los alfa-2.

Estudios de unión a ligandos evidenciaron y apoyaron de manera adicional la subdivisión alfa-1 y alfa-2 (Bylund, 1985; Nahorski *et al*, 1985). En la actualidad, cada uno de estos receptores está perfectamente diferenciado en función de su selectividad relativa frente a los diferentes agentes agonistas y antagonistas (Doze *et al*, 1989).

Esta diferenciación se hace principalmente en base a los agentes antagonistas yohimbina y prazosin; siendo el prazosin un potente inhibidor de los receptores alfa-1, mientras que la yohimbina lo es de los alfa-2 (Sumano y Ocampo, 2006). Los receptores alfa-1 son receptores postsinápticos mientras que los receptores alfa-2 se encuentran tanto a nivel presináptico como postsináptico y están presentes en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

Los receptores adrenérgicos alfa y beta se sitúan en las células a nivel de la membrana plasmática. Por su superficie externa o extracelular se unen con el neurotransmisor correspondiente, y por la cara interna se acoplan a una unidad proteica, que dependiendo del tipo de receptor puede ser estimulante o inhibidora (Velázquez, 2004).

Los receptores beta-1, beta-2 y alfa-2 son glucoproteínas con una estructura semejante entre sí, mientras que los alfa-1 son estructuralmente diferentes. Los receptores muscarínicos, los dopaminérgicos, los serotoninérgicos, los opiáceos y los de la adenosina presentan una estructura similar a la de los receptores adrenérgicos beta y alfa-2 (Hayashi y Maze, 1993; Velázquez, 2004).

1.2.1. Receptores alfa-2 adrenérgicos.

Dentro de la familia de los receptores adrenérgicos alfa, el que es objeto de nuestro estudio y de nuestra tesis es el receptor adrenérgico alfa-2. Este se caracteriza por producir efectos analgésicos, sedantes y anticonvulsivantes. Si se estimula a bajas dosis, produce efectos ansiolíticos similares a los de las benzodiacepinas (Macdonald *et al*, 1989), mientras que si se estimula a dosis más elevadas, induce una sedación profunda y analgesia (Ylisela y Vainio, 1989).

Estos receptores intervienen en la mediación de múltiples funciones fisiológicas en el SNC y en los tejidos periféricos. Por este motivo, se vienen utilizando diversos fármacos con acciones tanto activadoras como bloqueantes de estos receptores, dando como resultado una gran diversidad de efectos en los diferentes órganos y tejidos (Adams, 2001).

Se ha demostrado que, de entre todos los fármacos agonistas y antagonistas de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos, tan solo los agentes agonistas de los receptores alfa-2 son capaces de dar lugar a efectos deseables en anestesia, tales como: analgesia, efecto ansiolítico, sedación y simpaticolisis. Y, gracias a estos efectos, estos fármacos son muy utilizados en el campo de la anestesiología clínica, bien de manera aislada o como coadyuvantes de la anestesia general (Thurmon *et al*, 1996; Hall *et al*, 2001; Adams, 2001).

Desde los años 70, los agonistas de los receptores alfa-2 también han sido utilizados de manera satisfactoria para el tratamiento de pacientes con hipertensión, migrañas y como coadyuvantes de terapias de desintoxicación en alcohólicos y drogo-dependientes. Además de estas aplicaciones, se ha estudiado la posible utilización de la clonidina, un agonista de los receptores alfa-2, para mejorar o atenuar la pérdida de memoria relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

1.2.2. Mecanismos bioquímicos de respuesta celular.

Los componentes moleculares que participan en la transducción de la señal para producir los efectos farmacológicos de los agentes agonistas de los receptores alfa-2, incluyen un receptor adrenérgico alfa-2 post-sináptico y una proteína G sensible a la toxina pertussis, los cuales se unen a la enzima adenilato ciclasa e inhiben su actividad, disminuyendo los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) en el interior de la célula. Como consecuencia, se va a producir un descenso de la estimulación de protein-quinasas dependientes de AMPc y, por lo tanto, de la fosforilación de proteínas reguladoras y canales iónicos específicos (Velázquez, 2004).

Sin embargo, en muchos casos el descenso de la producción de AMPc no es suficiente para mediar todos los efectos producidos por los receptores alfa-2 adrenérgicos (Correa-Sales *et al*, 1992). En respuesta a estos cambios, se va a producir una disminución de la conductancia al ión calcio voltaje-dependientes y un aumento de la conductancia al ión potasio, lo que conlleva a una hiperpolarización de la membrana celular (Doze *et al*, 1990).

Estos efectos van a tener importantes consecuencias en la modulación simpático-adrenérgica del SNC, en la liberación de neurotransmisores, en la contracción del músculo liso y en la fisiología cardiovascular (Limbird, 1980). La entrada de potasio en la célula y la consecuente hiperpolarización de la membrana son las causantes de la supresión del disparo neuronal, mientras que la disminución en la entrada de calcio a la célula puede ser la responsable del efecto inhibitorio sobre la secreción de neurotransmisores a nivel pre-sináptico (Hayashi y Maze, 1993).

1.2.3. Funciones fisiológicas de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

En los tejidos periféricos, los receptores alfa-2 adrenérgicos ejercen diversas funciones fisiológicas (Tabla 1.4).

En el sistema cardiovascular se encuentran localizados post-sinápticamente, junto con los alfa-1 en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, tanto venosos como arteriales, mediando acciones vasoconstrictoras (Ruffolo, 1985). Sin embargo, los receptores alfa-2 contrariamente a los betas y alfa-1 están escasamente implicados en la regulación de la contractilidad miocárdica, estando localizados de forma generalizada en las arterias coronarias y en los nervios cardiacos previos a la unión neuromuscular, pero no en el miocardio (Schmeling y Bloor, 1993). Se han encontrado receptores alfa-2 en el SNC, tracto gastrointestinal, útero, riñones y glóbulos rojos (Cullen, 1996).

También se encuentran en diversos órganos y tejidos como el hígado, en el que inducen glicogenolisis; el páncreas, donde inhiben la secreción de insulina por las células beta pancreáticas; el bazo, provocando la contracción de la cápsula, los riñones, produciendo un aumento de la diuresis por la inhibición de la hormona antidiurética (ADH), el antagonismo de la acción de la ADH en los túmulos renales y el aumento de la tasa de filtración glomerular, también inhiben la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares; el sistema gastrointestinal, disminuyendo la producción de saliva, participando en la modulación de la liberación de ácido clorhídrico en el estómago y modulando la secreción de iones y agua en el intestino grueso; el tejido adiposo, inhibiendo la lipólisis; la adenohipófisis, donde estimulan la liberación de la hormona del crecimiento; el ojo, reduciendo la presión intraocular, y las plaquetas, induciendo la agregación plaquetaria (MacDonald *et al*, 1988; Hayashi y Maze, 1993).

En el SNC se encuentran los ganglios autonómicos tanto pre como post-sinápticos. Los receptores alfa-2 adrenérgicos situados pre-sinápticamente inhiben la liberación neuronal de diversos neurotransmisores, entre los que se encuentran la NA, la acetilcolina, la serotonina, la dopamina y otros aminoácidos excitadores; y los receptores localizados post-sinápticamente inhiben la actividad simpática cuando son estimulados.

Tanto los receptores pre como los post-sinápticos están íntimamente involucrados en la modulación del SNP, en la regulación de funciones cardiovasculares y endocrinas, así como en las emociones, el conocimiento, la vigilia y la nocicepción (Dobocovich, 1984).

Tabla 1.4. Localización y funciones fisiológicas asociadas con los receptores alfa-2 adrenérgicos (Scheinin y MacDonald, 1989).

Localización	Función
Tejido adiposo	Inhibición de la lipólisis
Sistema nervioso central	Neurotransmisión, efectos complejos
Adenohipofisis	Liberación de la hormona del crecimiento
Riñón (células yuxtaglomerulares)	Inhibición de la liberación de renina
Páncreas (células beta pancreáticas)	Inhibición de la liberación de insulina
Ojo	Reducción de la presión intraocular
Presinápticamente en terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas	Agregación
Ganglios simpáticos	Inhibición de la liberación de neurotransmisores
Músculo liso de vasos	Contracción

1.2.4. Subdivisión de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

Este receptor ha sido dividido, gracias al uso de marcadores radiactivos en 4 subtipos de receptores alfa 2, y en función de sus características farmacológicas, cada uno de estos receptores puede ser el responsable de algunas, pero no de todas, las acciones atribuidas a los agentes agonistas alfa-2.

Estos subtipos son:

- Alfa-2A.
- Alfa-2B.
- Alfa-2C.
- Alfa-2D.

Ante la ausencia de agentes agonistas y antagonistas específicos de subtipo, se ha intentado localizar y estudiar las funciones de los tres subtipos de receptores alfa 2 mediante técnicas de manipulación genética en líneas de ratones transgénicos, obteniendo así la distribución de los subtipos alfa-A2 en el SNC (Pertovaara *et al*, 2005).

Así sabemos por Scheinin y MacDonald (1989) que en el SNC el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para los receptores alfa-2A se encuentra en todo el cerebro, especialmente en el Locus Ceruleus (LC) pero también están ampliamente distribuidos en el tronco cerebral, la corteza cerebral, el septo, el hipotálamo, el hipocampo y la amígdala; el ARNm para los alfa-2B ha sido encontrado únicamente en el tálamo; y el ARNm para los alfa-2C se encuentra mayormente distribuido y expresado en los ganglios basales, tubérculo olfatorio, el hipocampo y corteza cerebral (Scheinin y MacDonald, 1989; MacDonald y Scheinin, 1995).

En la médula espinal, los receptores alfa-2A se encuentran predominantemente en los terminales centrales nociceptivos aferente primaria de las fibras nerviosas, mientras que los alfa-2C están situados en las terminaciones axonales interneuronales en el asta dorsal espinal y en el núcleo espinal lateral (Olave y Maxwell, 2002).

En medicina humana se ha concretado que: los receptores adrenérgicos alfa del subtipo alfa-2A están localizados presinápticamente en el neocortex humano (Feuerstein *et al*, 2000). También pertenecen a este subtipo la mayoría de los receptores alfa-2 adrenérgicos que se encuentran en la médula espinal humana (Fürst, 1999).

En el perro, los receptores alfa adrenérgicos que se encuentran en el tronco encefálico pertenecen al subtipo alfa-2A (Schwartz *et al*, 1999). Estos receptores son aparentemente los moduladores de la transmisión noradrenérgica en el cerebro y son los responsables de los efectos sedantes-hipnóticos, de la analgesia espinal y supraespinal, de la capacidad de reducción de los requerimientos anestésicos (Lakhlani *et al*, 1997) y de la hipotensión mediada a nivel central (MacMillan *et al*, 1996). Todos estos efectos se obtienen tras la administración de los agentes agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos. También se le atribuye al subtipo alfa-2A el efecto anti epileptógeno asociado a un incremento de la actividad noradrenérgica (Janumpalli *et al*, 1998).

Por otro lado, los receptores del subtipo alfa-2B se encuentran en las células musculares lisas de vasos sanguíneos, siendo los responsables de la acción hipertensora transitoria que se produce cuando se administra un fármaco agonista a dosis altas (Link *et al*, 1996). Se ha sugerido incluso que el subtipo alfa-2B está implicado en el desarrollo de los estados hipertensivos esenciales en la especie humana. También se cree que este subtipo es el mediador de la hiperalgesia mediada por la NA (Khasar *et al*, 1995).

Así mismo, los receptores alfa-2C son los responsables, junto con los alfa-2A, de la capacidad anti nociceptiva espinal que poseen los agentes agonistas alfa-2 adrenérgicos, al estar localizados principalmente a nivel post-sináptico en neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Fairbanks *et al*, 2002). Además el subtipo alfa-2C tiene un papel inhibitorio en el procesamiento de la información sensorial, así como en el control motor y de las actividades relacionadas con las emociones en el SNC (Scheinin *et al*, 2001). También se ha sugerido la participación de este subtipo en función cardiovascular (MacDonald *et al*, 1997) y en la hipotermia inducida por algunos agentes agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos como dexmedetomidina (Sallinen *et al*, 1997).

Igualmente se han aislado y caracterizado tres subtipos de receptores alfa-2 adrenérgicos genética o molecularmente diferenciados en el cerebro humano (MacDonald *et al*, 1997), que presentan una clara correlación con los tres subtipos farmacológicos (Bylund *et al*, 1992):

- Alfa- 2C10, localizado en el cromosoma humano 10, que se corresponde con el alfa- 2A.
- Alfa- 2C2, localizado en el cromosoma humano 2, que se corresponde con el alfa-2B.
- Alfa-2C4, localizado en el cromosoma humano 4, que se corresponde con el alfa-2C.

En resumen:

- Los receptores adrenérgicos están asociados a las proteínas de membrana a través de las cuales las catecolaminas actúan para modificar las funciones celulares y de los diferentes órganos. (Biegon *et al*, 1992).
- Los receptores se pueden dividir en dos tipos: alfa y beta. A su vez, los receptores alfa adrenérgicos se pueden subdividir en subtipos, alfa-1 y alfa-2, de acuerdo y/o en función de las afinidades entre los agonistas y sus antagonistas (Goldberg y Robertson, 1983).
- Los receptores alfa-2 adrenérgicos están divididos en tres subtipos, alfa-2, alfa-2b y alfa-2C, en función de sus acciones farmacológicas (Lemke, 2004).
- Los receptores alfa-2 adrenérgicos están localizados en el SNC, Sistema Nervioso Simpático (SNS), sistema vascular y tejidos (Goldberg y Robertson, 1983; Lemke, 2004).
- En el SNC los receptores alfa-2A son el subtipo que más prevalece; el núcleo noradrenérgico más importante en el tronco encefálico, el LC, solo contiene estos receptores alfa-2A (Lemke, 2004).

1.3. Agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

Cuando se administra un agente agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos se van a producir efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos derivados de sus acciones en el SNC.

El efecto sedante o hipnótico se atribuye, principalmente, a la habilidad de estos fármacos para inhibir la actividad noradrenérgica del LC, como consecuencia de la disminución de la entrada de iones calcio (Ca^{++}) al interior de las neuronas y al aumento de la salida de iones potasio (K^+) al exterior de las mismas (De Sarro *et al*, 1987; Correa-Sales *et al*, 1992) (Figura 1.1).

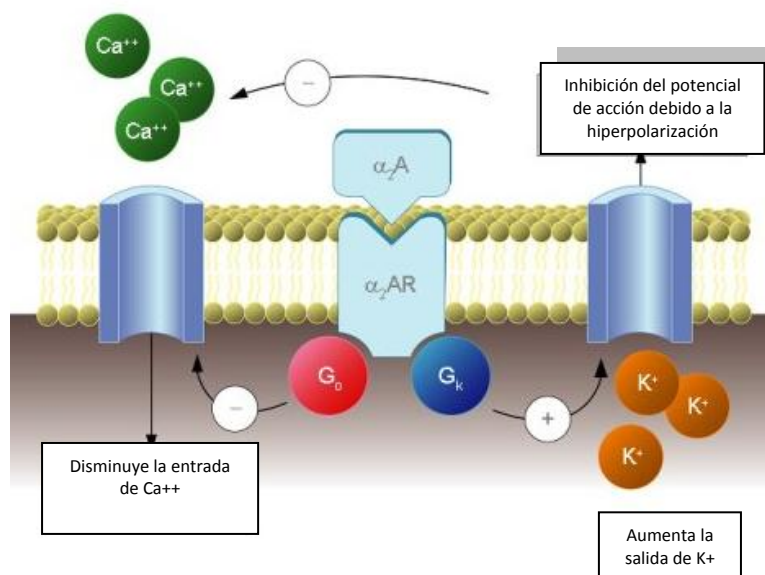


Figura 1.1. Mecanismo de la acción de los fármacos agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos en el LC para producir el efecto sedante (adaptado de Maze, 2001).

Una parte del efecto hipnótico producido por estos fármacos también es debida al descenso de la neurotransmisión serotoninérgica en el hipocampo y en el LC (Rabin *et al*, 1996). El LC es un pequeño núcleo neuronal constituido por varios miles de neuronas muy pigmentadas que se encuentra localizado bilateralmente en el puente del tronco encefálico, concretamente en el suelo del cuarto ventrículo (Figura 1.2).

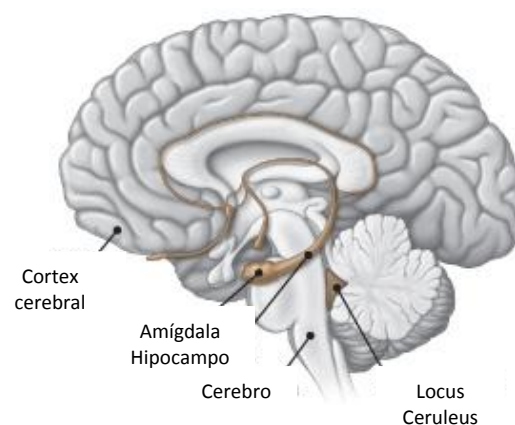


Figura 1.2. Localización anatómica del LC y sus principales proyecciones hacia otros lugares del SNC.
(Adaptado de Maze, 2007).

El LC es el centro noradrenérgico más importante y el mayor modulador de la consciencia. Presenta proyecciones difusas hacia todo el SNC, particularmente al cerebro, al núcleo talámico, al asta dorsal de la médula espinal y al sistema activador reticular (Jorm y Stamford, 1995).

Por otro lado producen un efecto analgésico. En un principio se pensaba que este efecto estaba mediado únicamente por los receptores alfa-2 situados en la médula espinal (Yaksh y Reddy, 1981), sin embargo, existen estudios que demuestran que también hay participación supra-espinal en la antinocicepción que se obtiene cuando se administran los agentes agonistas de estos receptores (Guo *et al*, 1996).

Este efecto analgésico está mediado posiblemente por la activación de los receptores alfa-2 adrenérgicos localizados en el LC y en el asta dorsal de la médula espinal, especialmente en la sustancia gelatinosa, donde deprimen la transmisión nociceptiva desde las fibras aferentes primarias hacia las neuronas aferentes secundarias del dolor, desde donde se proyectan las señales hacia centros superiores (Fürst, 1999).

La acción analgésica de estos agentes también se debe en parte a la activación colinérgica que tiene lugar en la médula espinal, como lo demuestra el incremento de acetilcolina en el LCR tras la administración intratecal de estos fármacos (Klimscha *et al*, 1997).

La analgesia producida por estos fármacos es incluso más potente que la de la morfina (Fielding *et al*, 1978), observándose además, un sinergismo en la acción antinociceptiva entre los agonistas alfa-2 y los agonistas opiáceos cuando se administran conjuntamente (Ossipov *et al*, 1990; Meert y De Kock, 1994). También se ha observado un fenómeno de tolerancia cruzada entre los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos y los agonistas de los receptores opiáceos *mu* (Kalso *et al*, 1993).

La acción más llamativa de los fármacos agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos desde un punto de vista anestésico, es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos intraoperatorios de los agentes inhalatorios, como por ejemplo el halotano y el isoflurano (ISO) (Segal *et al*, 1988; Segal *et al*, 1989; Savola *et al*, 1991). Esta acción está mediada por la activación de los receptores alfa-2 adrenérgicos centrales tanto pre como post-sinápticos (Segal *et al*, 1988; Segal *et al*, 1989; Kagawa *et al*, 1997).

En general, los agonistas alfa-2 adrenérgicos causan bradicardia, disminución del gasto cardíaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales.

Estas situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (Paddleford, 1999) consecuencia de la activación postsináptica de los receptores alfa-2 situados en la musculatura vascular lisa desarrollando vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Scheinin y Macdonald, 1989; Austran de Moraes y Muir, 1995). El cuadro hipertensivo es de corta duración y va seguido de una marcada hipotensión, tras la administración endovenosa de estos fármacos (Muir, 2009).

En resumen:

Los efectos sedantes y analgésicos producidos por este receptor son similares a los inducidos por los receptores mu-opiáceos, ya que ambos se encuentran en regiones similares del cerebro e incluso en las mismas neuronas. Cuando fármacos agonistas mu-opiáceos o alfa-2 agonistas se unen a sus receptores específicos, las proteínas G asociadas a la membrana son activadas, lo que permite la apertura de canales de K^+ causando la pérdida de este ión. La neurona, por tanto, queda hiperpolarizada por lo que es incapaz de responder a nuevos estímulos. Por otro lado, a nivel presináptico se impide la liberación de NA, lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas, produciendo una depresión del SNC por efecto simpaticolítico con pérdida de las funciones de alerta y vigilancia (Paddleford, 1999).

Se dividen en tres grupos, en función de su estructura química:

- Las feniletilaminas (ej. ametilnoradrenalina).
- Los imidazoles (ej. clonidina, dexmedetomidina, DET)
- Las oxaloazepinas (ej. azepexol).

1.3.1. Detomidina.

La DET es un agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos usado frecuentemente en la clínica de los caballos como sedante-analgésico, como fármaco preanestésico (Clark y Taylor, 1986; Short, 1986; Short *et al*, 1986; Matthews *et al*, 1998) y para la sujeción química en estación del caballo (Daunt *et al*, 1993; Taylor y Clarke, 2007; Muir *et al*, 2008).

Según el Merck Index (2001), la DET queda definida como:

- Nombre IUPAC: 5-[(2,3- dimetilfenil) metil]-1H-imidazol.
- Fórmula molecular: C₁₂H₁₄N₂.
- Peso molecular: 186.252960 [g/mol]

La DET es un derivado imidazólico (Figura 1.3), lipofílico y ligeramente básico (Virtanen *et al*, 1985; Virtanen y Macdonald, 1985; Virtanen y Nyman, 1985, Virtanen *et al*, 1988) (Figura 1.4). Fue desarrollada para su uso como sedante/analgésico en caballos y ganado vacuno, pues clínicamente induce a una depresión del SNC dependiente de la dosis, dando como resultado una sedación y analgesia más profunda y prolongada que otros fármacos de su grupo (Savola, 1986).

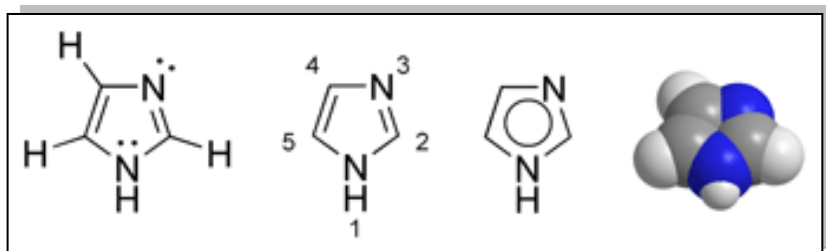


Figura 1.3.

Estructura química y representación tridimensional del imidazol.

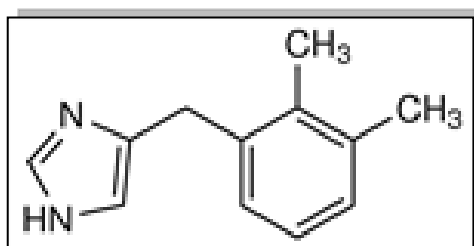


Figura 1.4.

Estructura química de la detomidina.

No se utiliza de forma habitual en pequeños animales (Virtanen y Nyman, 1985; Jarvis y England, 1991), pues se comprobó que los gatos anestesiados (1-30 $\mu\text{g/Kg IV}$), desarrollaron hipotensión y bradicardia dosis-dependiente (Savola *et al*, 1985).

Se puede definir la DET como un agente no narcótico con propiedades sedantes y analgésicas y con efectos clínicos que nos recuerdan a la xilacina, pero con acción más prolongada (Virtanen y Macdonald, 1985), siendo un potente agonista alfa-2 adrenérgico con efectos simpaticomiméticos (Jöchle y Hamm, 1986; Hamm *et al*, 1995; Hall *et al*, 2001).

Siendo más exactos en nuestra descripción, diremos que, comparada con la xilacina, la DET presenta una mayor especificidad sobre los receptores alfa-2, siendo su ratio de selectividad alfa-2/alfa-1 de 260/1 (Virtanen y Macdonald, 1985; Lukasik, 1999).

Al compararla con otros agonistas alfa-2 adrenérgicos, la DET provee una mejor sedación y una analgesia más real, pudiendo controlarse la intensidad y la duración de sus efectos con mayor facilidad mediante la variación y/o modificación de la dosis (Jöchle y Hamm, 1986; Savola, 1986, Raekalio *et al*, 1992).

En general, los agonistas adrenérgicos alfa-2 fueron primero reportados como agentes que reducían significativa y consistentemente los requerimientos de la anestesia inhalatoria en caballos; así estudios realizados por Steffey *et al*. (2000) con xilacina y por Dunlop *et al*. (1991) con DET demostraron que efectivamente reducían de forma marcada dichos requerimientos anestésicos y que, la magnitud de la reducción dependía de: la dosis del fármaco, del tipo de agonista alfa-2 adrenérgico y del tiempo tras haberse administrado.

Por ello Warner *et al.* (1992) ya reportaron que: “Una combinación de detomidina y halotano son una técnica de anestesia equilibrada general en caballos que son sometidos a cirugía”.

La utilización de tranquilizantes para una mejor recuperación post-anestésica en la práctica equina se limita básicamente a los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Jöchle y Hamm, 1986; Lowe y Hilfiger, 1986). No obstante, aunque durante años se ha utilizado la xilacina durante el periodo de recuperación, también se pueden utilizar otros agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos como son la DET o la romifidina (Taylor y Clarke, 2007).

Sin embargo, muchos efectos de la acción sedante de este fármaco pueden permanecer más tiempo que el terapéuticamente deseado (Ramseyer *et al.*, 1998) y, debido a que las drogas de este tipo, estimulan receptores específicos, sus acciones farmacológicas se pueden revertir por medio de antagonistas específicos que actúan sobre estos mismos receptores (Kamerling, 1991). Por esto, la posibilidad de antagonización puede ser de gran importancia en la práctica equina (Hubbell y Muir, 2006).

1.3.2. Farmacocinética.

La biodisponibilidad de una droga es una medida de la velocidad y el grado de entrada de esta en la circulación arterial sistémica tras su administración vía oral, intramuscular (IM), subcutánea (SC) o IV (Muir *et al.*, 2008).

La medida de mayor biodisponibilidad de la DET, se calcula a partir de las áreas relativas en la concentración plasmática de esta, enfrentando a las curvas de tiempo tras la administración de forma no intravenosa (como por ejemplo IM, oral y SC) e IV de la DET (Sams y Muir, 2009).

Siguiendo los estudios de Salonen *et al.* (1982), acerca de la biodisponibilidad tras su administración en bolo único vía IV e IM, podemos comparar la concentración de esta en el plasma, en función del tiempo de acción tras su administración, siendo esta prácticamente completa en ambas formas de administración.

Pero en contraposición a estos trabajos, Grimsrud *et al.* (2009) y Mama *et al.* (2009) sobre la farmacocinética de la DET y de sus metabolitos, 3-hidroxidetomidina-(OH-detomidina) y detomidina 3-carboxílico (COOH-detomidina), nos sugieren que, a día de hoy no está bien descrito este proceso, faltando información relativa a la concentración plasmática de estos tras su aplicación bien vía IV o IM, lo cual nos limita la capacidad de poder correlacionar la concentración del fármaco con el efecto que proporciona (sedación, relación muscular y analgesia en los caballos).

La farmacocinética de la DET, como la de cualquier otro tipo de droga del tipo de los agonistas alfa-2 adrenérgicos (Birkett, 2005), produce una sedación profunda que alcanza su efecto máximo pocos minutos después de su administración IV y la hacen adecuada para un uso prolongado en infusión, como puede ser requerido como parte de la técnica de anestesia endovenosa en caballos (Bettschart-Wolfensberger *et al.*, 1999; 1999a; Taylor y Clarke, 2007).

Tras su aplicación se observa que el animal baja la cabeza y cuello e incluso intenta recargar la cabeza, los párpados y belfos se relajan y la deambulación es vacilante por la ataxia que induce, pues es un agente que provoca relajación muscular. Como consecuencia de que los músculos de los ollares, faríngeos y laríngeos se relajan, se presenta ligera obstrucción al paso del aire y se escucha, en ocasiones, un ronquido peculiar (Garner *et al.*, 1971).

1.3.3. Farmacodinámica.

Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico (Figura 1.5).-

Hayashi y Maze (1993), nos explican que la DET, produce una depresión del SNC mediante estimulación de los receptores adrenérgicos presinápticos alfa-2 tanto en el SNC como en el SNP; esto lo que provoca es la reducción en la liberación de NA a nivel central y periférico; dando como resultado neto una disminución de las salidas simpáticas del SNC y una disminución de las catecolaminas circulantes y de otras hormonas relacionadas con el estrés (Adams, 2001; Velázquez *et al.*, 2004; Cruz *et al.*, 2004).

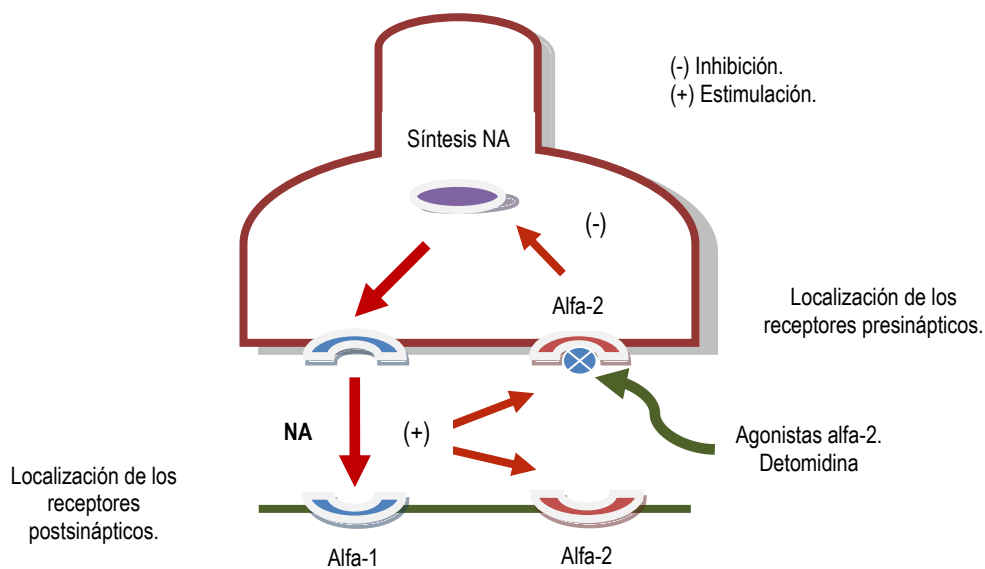


Figura 1.5. Mecanismo de producción del efecto sedante y analgésico de la detomidina (adaptación del propio autor de Muir y Hubbell, 2009).

Las acciones de analgesia y sedación que produce la DET se debe a la estimulación directa de los receptores alfa-2 adrenérgicos que probablemente provocan una disminución en la liberación de neurotransmisores (Tranquilli y Thurmon, 1984) y, la transmisión nociceptiva de la médula espinal se inhibe por medio de un mecanismo analgésico alfa-2 noradrenérgico (Stenberg, 1986).

Con la administración de DET en caballos se observa disminución en la concentración de catecolaminas plasmáticas, pero no del cortisol, lo que puede indicar que se induce una reducción de la actividad simpático adrenal (Raekalio *et al*, 1991).

Se inhiben los reflejos polisinápticos (relajantes musculares que actúan a nivel central), pero no influyen en la unión neuromuscular y se deprime la transmisión en las neuronas intercalares. Los efectos son aditivos (dosis-dependiente) y pueden ser sinérgicos cuando se combinan con otros fármacos depresores y analgésicos cuando se usan para producir inmovilización química o anestesia general (Muir *et al*, 2008).

Su poder de analgesia es comparativamente mejor, incluso que el de los analgésicos opiáceos. Su manifestación es rápida: 3-5 minutos después de aplicarlos por vía IV y 10-15 minutos después de la aplicación vía IM (Wagner *et al*, 1991; Ramsay *et al*, 2002; Muir *et al*, 2008).

Sus efectos sedantes son evidentes, lo que le convierte en uno de los tranquilizantes preanestésicos de primera elección en caballos. La sedación que se logra es profunda, pero también es dosis-dependiente (Muir, 2009).

La DET por vía epidural induce un efecto de sedación profunda, ataxia, depresión cardiovascular, sudoración y diuresis, y por vía parenteral, comparte algunos de los efectos de bloqueo cardiaco que induce la xilacina (Sumano y Ocampo, 2006).

En comparación con otros agonistas adrenérgicos alfa-2 puede ocasionar mayor ataxia que por ejemplo la romifidina (England *et al*, 1992).

Se puede presentar una marcada relajación de los cartílagos nasales y de los músculos laríngeos, lo que ocasiona, en algunos casos, un ruido característico (Leblanc, 1991; Hubbell y Muir, 1994); además puede haber supresión del reflejo tusígeno (Muir *et al*, 2008) y una disminución en la velocidad de depuración mucociliar (Willoughby *et al*, 1991).

Acciones en el SNC.-

El efecto sedante de la DET está mediado, al igual que el de otros agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos, por una inhibición de la liberación de NA en el SNC y por una disminución de la actividad simpática (Virtanen y Macdonald, 1985; Adams, 2001; Doherty y Valverde, 2006; Taylor y Clarke, 2007).

Acciones hemodinámicas.-

Como todos los agonistas adrenérgicos alfa-2, induce una disminución de la tensión arterial con ligera bradicardia dosis-dependiente (20-22 latidos/min), seguido de una elevación de la tensión arterial y finalmente una normalización de la frecuencia cardiaca (FC) y tensión arterial en 15-20 minutos (Short *et al*, 1986; Sarazan *et al*, 1989; Daunt *et al*, 1993; Thurmon *et al*, 1996; Yamashita *et al*, 2000).

El gasto cardiaco puede disminuir un 30-50% y coincide con una disminución de la FC y un aumento de la resistencia vascular periférica; la vasoconstricción inicial puede provocar palidez de la mucosa (Muir, 2009). El motivo de esta disminución de la FC nos lo explican Hayashi y Maze (1993), basándose en la farmacocinética de esta droga (ver apartado 1.3.2. Farmacocinética).

Se pueden observar efectos agonistas cardiacos y vasculares alfa-1 y alfa-2 después de la administración IV de DET (Bettschart-Wolfensberger *et al*, 2005).

Al principio, aumenta la presión sanguínea, como resultado de este agonismo doble (efecto estimulante de los adrenorreceptores alfa-1 y alfa-2). La respuesta se da después de 15 segundos de haber administrado el fármaco y dura poco menos de 15 minutos (Sarazan *et al*, 1989; Leblanc, 1991) pero después disminuye debido a la estimulación vagal (disminución en NA de las salidas simpáticas del SNC y de la liberación de NA en las terminaciones nerviosas simpáticas) y a los efectos persistentes sobre los receptores alfa-2 en el SNC (Short *et al*, 1990; Leblanc, 1991; Wagner *et al*, 1991; Clarke *et al*, 1991).

Induce bloqueo auriculo-ventricular (AV) de primero y, en ocasiones de segundo grado (Clarke *et al*, 1991; Daunt, 1993; Hubbell y Muir, 1994; Browning y Collins, 1994; Short, 1995) que en teoría pueden causar colapso cardiovascular, específicamente si se usa una anestesia con halotano (Vandenbossche *et al*, 1990) o en pacientes susceptibles. Estos efectos se observan con mayor frecuencia cuando se administra por vía IV y rara vez con la administración IM (Greene y Thurmon, 1988).

Hay disminución de la demanda de O₂ por el miocardio y del flujo sanguíneo coronario (Gasthuys *et al*, 1990). Puede llegar a aumentar la isquemia digital (Hunt *et al*, 1994) por lo que no debe considerarse como opción en el tratamiento de la laminitis (Stashak, 1987).

Acciones respiratorias.-

La DET a unas dosis de 0,005-0,02 µg/kg produce un decremento tanto en la FR como en el volumen corriente (por debajo de 80 mmHg), mientras que la PaCO₂ puede incrementarse pasajeramente (mayor a 35 mmHg), regresando a niveles basales en unos minutos si el caballo es anestesiado (Short *et al*, 1986; Sarazan *et al*, 1989).

Puede haber disminución en la FR, el volumen corriente y la concentración PaO₂ (Garner, 1971; Leblanc, 1991; Lavoie *et al*, 1992; Bertone, 1993). Sin embargo, Hubbell y Muir (1994) encontraron que el volumen corriente aumenta de manera refleja a la disminución de la FR en caballos conscientes, mientras que disminuye en caballos anestesiados.

Los cambios cardiorrespiratorios son transitorios (desaparecen en 1-2 horas) y dependen de la dosis (Dyke, 1993). Estos efectos pueden ser aditivos con la administración repetida (Muir, 2009). La sobredosis (más de 2 mg/kg) induce disnea, decúbito y muerte con o sin signos extrapiramidales (movimientos de carrera en decúbito lateral), debido al colapso cardiovascular.

Aunque existen informes de muertes por la administración de xilacina (Clarke y Paton, 1988; Fuentes, 1978) y por la combinación de DET con sulfa-trimetoprim (Taylor *et al*, 1988) en ambas instancias, no se han podido esclarecer los mecanismos farmacodinámicos responsables de estos casos, si es que los hay.

Acciones endocrino-metabólicas.-

Los agonistas adrenérgicos alfa-2 disminuyen la resistencia vascular y el consumo de O₂ en el tubo intestinal (Stick *et al*, 1987; Clarke y Paton, 1988) en concreto, Clarke *et al*. (1988) observaron disminución del flujo sanguíneo arterial del colon.

Disminuye la liberación de insulina causando hiperglucemia (Gasthuys *et al*, 1988; Thurmon *et al*, 1982) al estimular los receptores alfa-2 presinápticos del páncreas, lo que provoca una elevación de la concentración plasmática de glucosa y de la glucosuria (Muir *et al*, 2008) e hipoinsulinemia (Thurmon *et al*, 1982; Greene y Thurmon, 1988). Aumento importante de la diuresis a los 180 minutos de su aplicación, debido a la inhibición de la ADH a nivel renal y aumento de la tasa de filtración glomerular.

Provoca un incremento transitorio de ADH en plasma, (Greene y Thurmon, 1988) aumento de la diuresis, (Thurmon *et al*, 1982) glucosuria, (Greene y Thurmon, 1988; Greene y Thurmon, 1988; Gasthuys *et al*, 1988; Leblanc, 1991; Hubbell y Muir, 1994) aumento de la excreción urinaria de sodio (Na⁺) (Hubbell y Muir, 1994) K⁺ y Cl⁻ (Greene y Thurmon, 1988).

Otras acciones.-

Atraviesa la placenta, aunque no se ha observado un efecto abortivo en yeguas gestantes; tampoco producen efectos manifiestos sobre la gestación y/o el parto, originando una disminución del tono uterino (Muir *et al*, 2008).

Efectos adversos.-

El conocimiento de las reacciones adversas a los fármacos (RAF) identificadas recientemente o ya conocidas de antemano, limita la iatrogenia y facilita la pronta recuperación del caballo, en el caso concreto de la DET, y a tenor de lo descrito en los puntos 1.2.2 y 1.2.3 nos encontramos como efectos adversos los siguientes:

Según Muir *et al.* (2008) se pueden originar vómitos, aumento de los volúmenes de orina (diuresis), cambios en la función endocrina, deprimen el reflejo de la deglución y las secreciones gástricas, pueden estimular la pica y el apetito, cianosis, disminución de la presión intraocular, sudoración, ataxia y contracciones musculares.

Los mismos autores citan que los caballos muy excitados o nerviosos pueden reaccionar de forma adversa, con ataxia generalizada, reacción violenta y agresiva cuando alguien se acerca o les toca.

Otros autores han reportado hipotermia en potros, disminución transitoria del flujo sanguíneo en el músculo esquelético (Henning *et al*, 1995); disminución de la presión intracraneal, (Hubbell y Muir, 1994); disminución de la motilidad gastrointestinal (Adams *et al*, 1984; Stick *et al*, 1987a; Hubbell y Muir, 1994) y del esófago (Watson y Sullivan, 1991).

Otros investigadores como Daunt *et al.* (1993) y England y Clarke (1996) han resumido los efectos adversos en:

- Bradicardia.
- Hipertensión arterial temprana.
- Inhibición de la motilidad gastrointestinal.
- Depresión respiratoria grave (acidosis respiratoria).
- Edema facial (*Head-down stance*).

1.4. Antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

Los antagonistas del receptor alfa-2 adrenérgico son básicamente utilizados en investigación, teniendo pocas aplicaciones clínicas en medicina humana, si exceptuamos a la yohimbina que fue utilizada como afrodisiaco. En la actualidad, se está explorando la utilidad de estos antagonistas para el tratamiento de la depresión y del tratamiento de la enfermedad del Parkinson (Haapalinna *et al*, 2003).

Pero a diferencia de los derroteros que toman las investigaciones en humana, en medicina veterinaria, uno de los avances más importantes de la última década en anestesia veterinaria, ha sido la síntesis de antagonistas para la reversión de sedantes. Adquiere especial relevancia, la aplicación clínica de los antagonistas alfa-2 como la yohimbina, la tolazolina, el idazoxan y sobre todo el atipamezol (ATI), para revertir las acciones de los agonistas alfa-2 adrenérgicos (Thurmon *et al*, 1996; Lotfi, 2008).

Nos encontramos en primer lugar con la tolazolina. Fármaco que ha sido utilizado en diferentes especies para antagonizar la sedación inducida por la xilacina, o para revertir parcialmente los efectos depresores originados por los agonistas alfa-2 adrenérgicos, dentro de diferentes regímenes anestésicos (Hsu *et al*, 1987). Sin embargo en la práctica anestésica veterinaria, es el antagonista menos específico, y que menos se utiliza, asociándose en humana a hemorragias digestivas, producción de dolor abdominal, náuseas, diarrea y exacerbación de úlceras pépticas tras su administración crónica, posiblemente debido a su potente acción agonista de los receptores H2 (Silverman *et al*, 1970).

La yohimbina es un antagonista alfa-2 efectivo, aunque menos específico que el ATI (Paddleford, 1999). Puede causar una hipertensión transitoria, excitación del SNC, temores musculares, salivación, incremento del ratio respiratorio y mucosas hiperémicas. Revierte la analgesia inducida por los agonistas alfa-2, por tanto está contraindicada en pacientes donde la analgesia dependa únicamente de estos compuestos. Debe ser utilizada con precaución en animales con desórdenes convulsivos o disfunción renal (Lukasik, 1999).

Y por último el ATI, que en la actualidad es el antagonista alfa-2 adrenérgico más selectivo (Plumb, 2002; Lofti, 2008). Pero al ser el fármaco objeto de nuestra investigación, le dedicamos un capítulo ampliado mas adelante (Ver capítulo 1.4.1. Atipamezol).

La administración de antagonistas alfa-2 adrenérgicos para revertir la sedación no está exenta de riesgos y/o de las denominadas RAF, identificadas recientemente o ya conocidas de antemano. Algunos animales han muerto tras una administración rápida endovenosa de yohimbina y tolazolina (Hsu *et al*, 1987) y se pueden desarrollar marcadas hipertensiones y bradicardias tras la administración endovenosa rápida. En el caso concreto del ATI, tras su administración pueden aparecer temblores musculares, vómito, hipersalivación, diarrea y excitación (Lukasik, 1999).

Estos efectos indeseables pueden ser prevenidos disminuyendo la velocidad de inyección o mejor administrándolos vía intramuscular. La aparición de estos efectos indeseables es extremadamente rara cuando el antagonista se administra correctamente. El uso de antagonistas alfa-2 más selectivos, como el ATI, reduce también la posibilidad de aparición de efectos adversos (Thurmon *et al*, 1996).

1.4.1. Atipamezol.

El ATI es un antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos sintetizado por Orion Pharma Ltd., Turku, Finlandia (Scheinin *et al*, 1988; Virtanen *et al*, 1989). Dicho de otra forma, es una droga sintética con estructura de imidazol (Figura 1.3) siendo químicamente una base lipofílica débil (Figura 1.6), que se caracteriza por ser un antagonista altamente selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Plumb, 2002; Lofti, 2008).

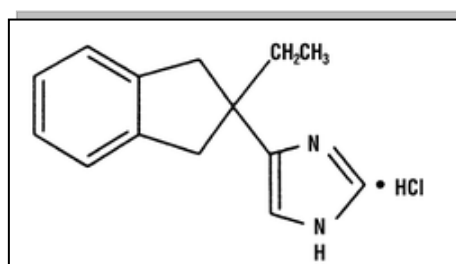


Figura 1.6. Estructura química y tridimensional del atipamezol.

Siendo más precisos en su definición, es un potente antagonista tanto de los receptores presinápticos como de los postsinápticos alfa-2 adrenérgicos, con un pico de acción rápido y, lo que le hace más interesante a la hora de su estudio: es capaz de antagonizar los efectos tanto cerebrales como periféricos de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Karhuvaara *et al*, 1991; Puurunen *et al*, 2001; Pertovaara *et al*, 2005).

Según el Merck Index (2001) el ATI queda definido:

- Nombre IUPAC: (MPV-1248) o 4-(2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol]
- Fórmula molecular: C₁₄H₁₆N₂.
- Peso molecular: 212,29 [g/mol].
- MPV-1248.

Históricamente, ha sido utilizado en perros para revertir los efectos de la xilacina (Jarvis, 1991) y de la medetomidina (Vainio, 1990; Salonen, 1995; Cullen, 1996) y, en caballos para revertir los efectos de la xilacina (Luna, 1992), la DET (Kamerling *et al*, 1991; Ramseyer *et al*, 1998) y de la medetomidina (Yamashita *et al*, 1996; Bettschart-Wolfensberger *et al*, 1999; 1999a; 2011).

Ha demostrado ser eficaz en revertir rápidamente la anestesia y la inmovilización, así como los posibles efectos secundarios indeseables inducidos por dichos agonistas solos o en combinación con una serie de anestésicos como ISO o ketamina (Jalanka, 1989; Vainio y Vähä-Vahe, 1990).

Así, tras la administración del ATI, los animales se despiertan completamente en unos minutos, lo que es una ventaja adicional en la cirugía veterinaria menor (Pertovaara *et al*, 2005). Sin embargo, en presencia de barbitúricos, la capacidad de este fármaco para revertir los efectos anestésico/sedante de los alfa-2 adrenérgicos se puede ver reducida (Kauppila *et al*, 1992).

El ATI es un producto registrado para uso veterinario en varios países de Europa y los Estados Unidos, indicado para la reversión de los efectos sedantes/analgésicos y de otros efectos inducidos por el agonista alfa-2 adrenérgicos medetomidina en perros. En seres humanos, se ha investigado como una droga con un gran potencial anti-parkinsoniano (Pertovaara *et al*, 2005) como desarrollaremos más adelante.

Los efectos farmacológicos del ATI quedan resumidos según Muir *et al*. (2008) en:

- Reducir la sedación.
- Disminuir la presión sanguínea del corazón.
- Aumentar la FR.
- Reducir los efectos analgésicos de los agonistas alfa 2-adrenérgicos.

1.4.2. Farmacocinética.

Sabemos por la bibliografía existente que es un producto bien tolerado en los roedores y que en ratas anestesiadas, normo tensas y, que los efectos cardiovasculares a bajas dosis (0,01-1 mg/kg, IV) son más bien modestos. En un primer momento se puede apreciar y/o detectar un efecto hipertensivo de la droga pero este efecto es de corta duración (Pertovaara *et al*, 2005).

La dosis letal 50 (LD50) es mayor de 30 mg/ kg después de su administración vía IV o SC (LD50>30) a ratas y ratones machos o hembras. En estos experimentos para determinar la DL50, los animales murieron debido a trastornos cardíacos y pulmonares. (Haapalinna *et al*, 1997; 1999)

Tras su administración SC, se absorbe y se distribuye rápidamente, alcanzando concentraciones máximas en tejidos, incluyendo cerebro, de dos a tres veces mayor que los niveles plasmáticos correspondientes (Haapalinna *et al*, 1997; 1999). Siguiendo las mismas investigaciones, en la rata, la vida media de la droga antes de su eliminación es de 1,3 horas tras su administración a dosis única vía SC. Sufriendo un extenso proceso de metabolización desde el primer momento de su administración.

Por su parte, Karhuvaara *et al*. (1991) en los primeros trabajos realizados con humanos indicaron que el ATI es bien tolerado tras ser administrado bien vía oral o vía IV a dosis única (10-100 mg) y Huupponen *et al*. (1995) más tarde obtuvieron los mismos resultados después de una sola dosis oral y/o sublingual (hasta 40 mg).

Es un producto que es absorbido por la mucosa bucal para la circulación con una biodisponibilidad de aproximadamente del 33%, alcanzando la concentración máxima de ATI en plasma en aproximadamente $\frac{3}{4}$ horas tras su administración vía oral en seres humanos (Huupponen *et al*, 1995)

Siguiendo con los estudios en humana de Karhuvaara *et al*. (1991) y más tarde de Penttilä *et al*. (2004) se comprobó que cuando se administra a voluntarios sanos (dosis de hasta 100 mg vía IV), la vida media de la droga es de 1.7-2.0 h; y los efectos subjetivos de esta droga, tales como inquietud motora, sudoración, temblores, sensación de frío y aumento de la salivación, se observan tras la administración de esta dosis, pero no después de administrar dosis menores (entre 10 mg y 30 mg). Así mismo, los mismos autores comprobaron que a mayores dosis (100 mg) se produce un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica (media aumenta 17 ± 7 y 14 ± 2 mm Hg, respectivamente) y de la concentración plasmática de NA, mientras que dosis más bajas (10 mg y 30 mg) no tienen efectos significativos sobre la presión sanguínea o en la concentración a nivel plasmático de NA.

Las investigaciones realizadas en perros por Plumb (2002) y más tarde por Birkett (2005) demostraron que al igual que sus homónimos antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos, la absorción tras administrarse vía IM es rápida, dando un pico máximo a nivel plasmático a los 10 minutos, dato que explicaron basándose en la naturaleza química de esta droga: droga de baja base lipídica (The Merck Index, 2001); corroborando lo ya descrito por Virtanen (1989) el cual concluyó que el antagonismo de los efectos sedantes y analgésicos se producía entre los 5 y los 15 minutos tras su administración.

Por otro lado Bialer *et al.* (2004) basándose en los estudios de Haapalinna *et al.* (1997; 1999) ya citados, demostraron que al igual que en ratones, el ATI se absorbe y se distribuye rápidamente, alcanzando concentraciones máximas en tejidos, incluyendo cerebro, de dos a tres veces mayor que los niveles plasmáticos correspondientes lo que nos indica que es una droga que se absorbe rápidamente y es distribuida desde la periferia hacia el SNC (Birkett, 2005), siendo transformado en sus metabolitos a nivel hepático y excretados vía urinaria (Hugnet *et al.*, 1995; Bialer *et al.*, 2004).

Esta droga tiene una vida media de eliminación plasmática de 2-3 horas en caballos (Birkett, 2005; Hubbell y Muir, 2006) y de 2-6 horas en perros (Hugnet *et al.*, 1995).

1.4.3. Farmacodinámica.

El ATI revierte rápidamente la sedación/anestesia inducida por los agonistas alfa-2 adrenérgicos (Virtanen *et al.*, 1989; Plumb, 2002; Hubbell y Muir, 2006), mediante un mecanismo de producción del efecto antagonista, que queda descrito en la figura 1.7.

Como quedó explicado anteriormente, existen diferentes receptores alfa-2 sobre los cuales actúa de forma más o menos efectiva el ATI. Bialer *et al.* (2004) han demostrado que tanto en humana como en ratas, actúa con una alta afinidad sobre los tres subtipos, lo que sugiere que no existen diferencias específicas de la especie en cuanto a sus efectos (Haapalinna *et al.*, 1997).

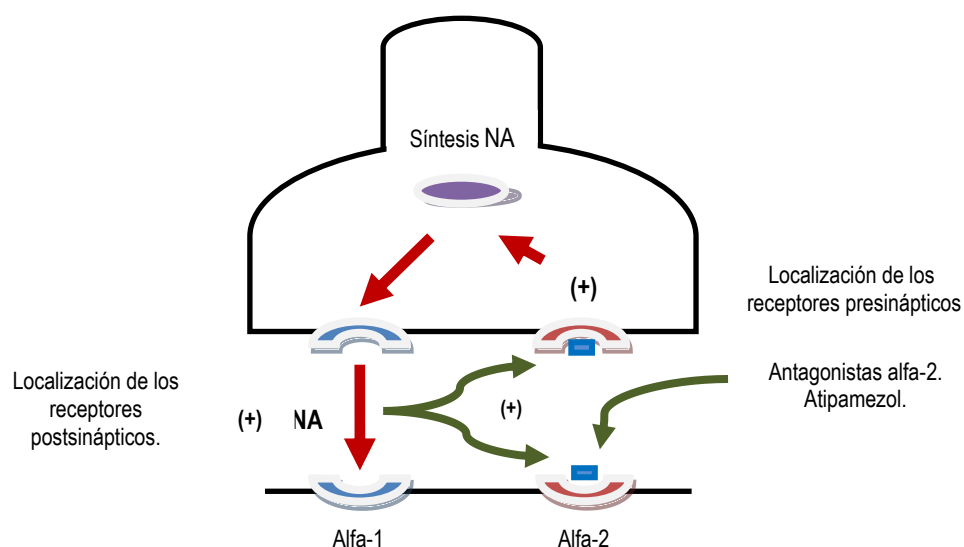


Figura 1.7. Mecanismo de producción del efecto antagonista del atipamezol
(Adaptación del propio autor de Muir y Hubbell, 2009).

Estudios realizados por Schwartz y Clark (1998) acerca de los receptores de unión, indican que su afinidad por los receptores alfa-2 adrenérgicos y su ratio de selectividad alfa-2/alfa-1, son considerablemente más altos que los de otros antagonistas tales como la yohimbina, prototipo de antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Kollias-Baker *et al*, 1993), con una afinidad sobre los receptores alfa-2 de aproximadamente 100 veces mayor que los de esta y, de 200 a 300 veces mayor que el de la tolazolina o idazoxam (Virtanen *et al*, 1989; Cullen, 1996).

Estos estudios se vieron corroborados posteriormente por los realizados por Haapalinna *et al*. (1997) (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Afinidad del atipamezol a los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos en membranas de cerebro de ratas.

Compuesto	Alfa-2	Alfa-1	Alfa-2/alfa-1
	Ki (nM)	Ki (nM)	Ratio de selectividad
	3H]clonidine	3H]prazosin	
Atipamezol	1,6	13,300	8300
Idazoxam	148	3960	27
Yohimbina	130	5130	40

Las investigaciones llevadas a cabo por Virtanen *et al.* (1989) concluyeron unos datos que fueron corroborados posteriormente por Plumb (2002) dejando bien claro que la especificidad del ATI por los receptores alfa-2 adrenérgicos es superior a la de otros antagonistas disponibles (tolazoina, yohimbina, idazoxan) y que carece de actividad beta, GABAérgica, histaminérgica, dopaminérgica, serotoninérgica, muscarínica, opiácea y benzodiacepínica; sin embargo, sabemos por estudios realizados por Pertovara *et al.* (2005) que la acción de esta droga, no es selectiva para los subtipos de receptores alfa-2 adrenérgicos, y a diferencia de muchos otros alfa 2-adrenérgicos tiene afinidad insignificante para los receptores serotoninérgicos como por ejemplo el 5-acido hidroxindoleacético (5-HT_{1A}) y otros 12 sitios de unión. Concluyendo que al igual que ocurre con la yohimbina y la tolazoina, el principal efecto del ATI está relacionado con un aumento de la NA a nivel central.

Por otro lado, Haapalinna *et al.* (1997) y Savontaus *et al.* (1997) basándose en estudios de unión a receptores y en estudios con preparaciones de órgano aislado, demostraron que, el ATI no tiene afinidad o efectos sobre numerosos receptores, incluyendo los beta-1, beta-2, H₁, H₂, 5-HT₁, 5-HT₂, D muscarínico, dopamina-2, triptamina, GABA_A, opiáceos (mu y gamma) y los receptores de las benzodiacepinas tanto en el cerebro como en el corazón.

La afinidad del ATI para los receptores alfa-2D adrenérgicos, que es la variante en las especies del receptor adrenérgico alfa-2A en humana, es el mismo rango que para los receptores alfa-2A adrenérgicos, mientras que la afinidad de la yohimbina es considerablemente superior para los alfa-2A que para los alfa-2D (Renouard *et al.*, 1994; Haapalinna *et al.*, 1997).

La eficacia del antagonismo depende tanto de la dosis de los sedantes como del momento de la administración del antagonista (Hubbell y Muir, 2006). Siendo la administración en bolo único de ATI o tolazolina quien produce la reversión parcial de la sedación; pudiendo ser útil para minimizar la sedación con DET (Hubbell y Muir, 2006).

En pruebas de evaluación de las funciones cognitivas, el ATI a dosis bajas tiene efectos beneficiosos sobre el estado de alerta, atención selectiva, la planificación y el aprendizaje en animales de experimentación, pero no necesariamente en la memoria de trabajo a corto plazo, y a dosis más altas, el ATI provoca un deterioro del rendimiento en las pruebas de las funciones cognitivas, probablemente debido a la hiperactividad noradrenérgica. Recientes estudios experimentales en animales sugieren que el ATI podría tener efectos beneficiosos en la recuperación de un daño cerebral y podría potenciar los efectos anti parkinsonianos de fármacos dopaminérgicos (Pertovaara *et al*, 2005).

Revierte completamente la midriasis, la sedación y la hipotermia inducida por la medetomidina; acción que realizaría también la yohimbina, pero serían necesarias dosis diez veces mayores que de ATI (Haapalinna *et al*, 1997).

Buchner *et al.* (1999) nos describen que: *“Pequeñas dosis de detomidina utilizadas para facilitar el diagnóstico de laminitis mediante bloqueo anestésico local, pueden ser antagonizadas con atipamezol, observándose la reanudación de la locomoción, siendo suficiente como para permitir una evaluación continua de la patología”*. Pues bien, siguiendo esta línea de investigación estudios recientes de Di Concetto *et al.* (2007) nos muestran que el ATI ha demostrado ser un antagonista efectivo en un caso de sobredosificación con en un poni.

Acciones en el SNC.-

La actuación que ejerce este fármaco sobre el SNC es la de inhibir competitivamente los receptores alfa-2 adrenérgicos, revertiendo la acción que ejercen sobre estos los agonistas alfa-2 adrenérgicos como por ejemplo la medetomidina y la DET.

Estudios realizados en animales de experimentación con el ATI, han evidenciado que este provoca efectos en diversas tareas relacionadas con la cognición.

Así Berridge *et al.* (1993) tras estudiar las propiedades anatómicas y electrofisiológicas de las neuronas noradrenérgicas en el LC, sugirieron que este sistema juega un papel en la atención selectiva, el aprendizaje y la memoria, por lo tanto, antagonistas como el ATI, al estimular la liberación endógena de NA, influiría en el estado de alerta, en la atención selectiva, en la distracción, el aprendizaje y la consolidación de la memoria.

Además, se sabe que la disfunción del sistema noradrenérgico, posiblemente en conjunción con la disfunción del sistema colinérgico, puede ser la base de algunos aspectos de las alteraciones cognitivas (Marien *et al*, 2004).

Diversas investigaciones (Riekkinen *et al*, 1990; 1990a; 1991; 1991a; Valjakka *et al*, 1991; 1991a) sugieren que la estimulación del sistema noradrenérgico por el ATI facilita la transmisión neuronal en el giro dentado del hipocampo.

El efecto del ATI sobre consolidación de la memoria se ha estudiado en ratas con la prueba de alimento-recompensa. Los animales que recibieron bajas dosis de ATI recordaron la tarea mejor que los controles tratados con el placebo (Haapalinna *et al*, 1998). Por otro lado, el efecto del ATI sobre el rendimiento sobre la memoria a corto plazo, se ha evaluado en ratas jóvenes y viejas, concluyendo que es incapaz de mejorar la memoria a corto plazo en esta tarea (Sirviö *et al*, 1991; 1992).

En la actualidad las investigaciones con este fármaco van encaminadas hacia el estudio en la mejora de la memoria y el aprendizaje, más en concreto, hacia la mejora a corto plazo de la memoria en animales (primates y ratas) de diferentes edades, para su posterior extrapolación al género humano (Sirviö *et al*, 1992; Rämä *et al*, 1996; 1997; Haapalinna *et al*, 1998; 1999).

Así algunos autores como Niittykoski *et al*. (1997) y Marien *et al*. (2004) asociaron la disminución de las funciones cognitivas especialmente en sujetos de edad avanzada, con la disminución en la función del sistema colinérgico y a los fármacos anticolinérgicos. Estos cambios pueden ser explicados por la hiperactividad noradrenérgica, aunque una contribución de otros mecanismos, tales como la influencia dopaminérgica, no se debe excluir. Quedaría por estudiar si el ATI podría tener efectos beneficiosos similares en los seres humanos de edad avanzada (Mervaala *et al*, 1993).

Siguiendo esta línea de trabajo sobre el aprendizaje y la memoria, es probable que los efectos obtenidos sean debido a la estimulación inducida por el ATI sobre la liberación de NA. La curva de dosis-respuesta noradrenérgica no es lineal y en dosis más altas de ATI lo que se induce es una hiperactividad noradrenérgica que puede perjudicar el rendimiento de las funciones cognitivas, especialmente en situaciones de estrés. Esto está en consonancia general con numerosas experimentos y estudios clínicos obtenidos con otros antagonistas adrenérgicos alfa-2 tales como yohimbina, idazoxan y efaroxan (Marien *et al*, 2004). Y estos mismos autores sugieren que el logro de un óptimo tono noradrenérgico es probable que sea beneficioso para el rendimiento en diversas tareas cognitivas. Si el tono noradrenérgico es bajo, su aumento por la acción del ATI, es probable que haga mejorar el rendimiento cognitivo. En contraste, si el tono noradrenérgico ya está en un nivel óptimo o por encima, entonces si administramos ATI, este induciría un aumento en el tono noradrenérgico pudiendo llegar a comprometer el rendimiento cognitivo.

Basándose en los resultados anteriores, se propone que el ATI, a dosis bajas, puede tener efectos beneficiosos sobre el estado de alerta, atención selectiva, la planificación, el aprendizaje y la memoria, pero no necesariamente en la memoria a corto plazo de trabajo (Pertovaara *et al*, 2005).

Acciones hemodinámicas.-

Administrado esta droga a bajas dosis (0,1 µg/Kg IV), a los 15 minutos de administrar DET (0,02 µg/Kg IV) se origina una reducción de los efectos cardiovasculares y sedativos de esta (Raekallio *et al*, 1990), pero a grandes dosis de ATI (0,2-0,4 µg/Kg IV) tras pasados 30 minutos de la administración de DET (0,4 µg/Kg IV) no produce los mismos efectos (Kamerling *et al*, 1991).

En estudios controlados, se vio que el ATI (0,06-0,2 µg/Kg IV) administrado tras 15 minutos de haber puesto DET (0,01 y 0,02 µg/Kg IV) tiene un rápido efecto (entre 6 y 10 minutos), pero solo parcial y transitoriamente antagoniza los efectos de la DET en los grupos utilizados como ciegos y en los no placebos (Ramseyer *et al*, 1998).

Según datos aportados por Ramseyer *et al*. (1998) cuando se utilizaron dosis más altas de ATI, los caballos experimentan de forma transitoria una reacción exagerada a los estímulos externos.

Acciones endocrino-metabólicas.-

Debido a su naturaleza lipídica, el ATI se absorbe y se distribuye rápidamente desde la periferia hasta el SNC, alcanzando concentraciones máximas en tejidos, de dos a tres veces mayor que los niveles plasmáticos correspondientes (Birkett, 2005), siendo transformado en sus metabolitos a nivel hepático y excretados vía renal en la orina (Hugnet *et al*, 1995; Plumb, 2002; Bialer *et al*, 2004).

Esta droga en caballos tiene una vida media de eliminación plasmática de 2-3 horas (Birkett, 2005; Hubbell y Muir, 2006) y de 2-6 horas en perros (Hugnet *et al*, 1995).

Otras acciones.-

Siguiendo la línea argumental desarrollada en el punto “acciones sobre el SNC” y los recientes descubrimientos acerca de esta droga en animales de experimentación, el ATI parece tener un destacado protagonismo en: el aumento de la actividad sexual en ratas y monos (Di Concetto *et al*, 2007); la modulación del dolor (Pertovaara *et al*, 2005) y, en el tratamiento experimental de la isquemia cerebral originada por la epilepsia (Puurunen *et al*, 2001; Pitkänen *et al*, 2004) y/o enfermedad de Parkinson (Yavich *et al*, 2003; Pertovaara *et al*, 2005).

Investigaciones de Viitamaa *et al*. (1995) con ratas macho, dieron como resultado que el ATI (0.1-0.3 mg/Kg, vía SC) provocaba un aumento de la actividad sexual. Hecho que le diferencia de otros antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos como por ejemplo la yohimbina, la cual, a dosis mayores (1-4 mg/kg, vía SC), no provoca ningún efecto sobre cualquier medida de la motivación sexual (Bidtnes *et al*, 2001). Por otro lado, estudios realizados por Linnankoski *et al*. (1992) nos sugieren que el ATI aumenta selectivamente el instinto sexual, demostrando en el mismo estudio que su efecto es dosis-dependiente.

Siguiendo este razonamiento y las posteriores investigaciones de Pertovaara *et al.* (2004) acerca de las propiedades afrodisíacas de este fármaco en macacos hembra, los resultados obtenidos se podrían extrapolar a los humanos; buscando una posible explicación a este efecto, en los receptores alfa-2 adrenérgicos del SNC; pues estos, son abundantes en los núcleos cerebrales tales como el tabique y el hipotálamo, presuntamente implicados en la regulación central de la conducta sexual (Sirviö *et al.*, 1991), como posteriormente se demostró mediante la microinyección de NA o yohimbina en el cerebro, lo que provocó un aumento en la actividad sexual de la rata (Gulia *et al.*, 2002); y mediante la administración periférica de ATI, lo que originó un aumento de la liberación de NA en varias regiones del cerebro, incluyendo los que participan en el control central de la conducta sexual (Scheinin *et al.*, 1988; Laitinen *et al.*, 1995).

Existe abundante bibliografía que nos indica que los compuestos sintéticos y noradrenérgicos endógenos, inducen a una analgesia debida a la acción sobre los receptores alfa-2 adrenérgicos (Pertovaara, 1993; 2004). Si los receptores alfa-2 adrenérgicos situados en la médula espinal, tienen un papel determinante y/o crítico en la mediación de la analgesia, los receptores alfa-2 adrenérgicos localizados supraespinalmente pueden contribuir a la supresión de algunos componentes del dolor (Pertovaara, 1993; 2004; Pertovaara *et al.*, 1994).

Así mismo, los mismos estudios experimentales de Pertovaara (1993; 2004) con animales con la nocicepción sostenida, comprobaron que se aumenta el dolor con el bloqueo de la inhibición de la retroalimentación noradrenérgica de dolor.

Por otro lado, en las pruebas de evaluación de las funciones cognitivas, el ATI a dosis bajas tiene unos efectos beneficiosos sobre: el estado de alerta, la atención selectiva, la planificación, el aprendizaje y el recuerdo en los animales de experimentación, pero no necesariamente en la memoria a corto plazo de trabajo (Haapalinna *et al.*, 1997; 1998; 1999; 2000). A dosis más altas, provoca deterioro del rendimiento en las pruebas de las funciones cognitivas, probablemente debido a la hiperactividad noradrenérgica (Di Concetto *et al.*, 2007).

Estudios experimentales en animales, han sugerido que este producto podría tener efectos beneficiosos en la recuperación de daños cerebrales y lograría potenciar los efectos anti-parkinsonianos de los fármacos dopaminérgicos (Karhuvaara *et al.*, 1991; Olanow, 1999).

Existía una evidencia anterior, que indicaba que el tratamiento previo de animales de experimentación con un agonista de los receptores alfa-2 adrenérgico podría reducir el desarrollo de daño cerebral en la hiperactividad neuronal, mientras que el pre-tratamiento con un antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, tipo ATI, podría potenciar el desarrollo de daño cerebral (Halonen *et al*, 1995). Sin embargo estudios realizados por Puurunen *et al*. (2001) demostraron que tras el desarrollo del daño cerebral, si se procedía a la administración de un antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, se obtenía un efecto beneficioso sobre la recuperación de la lesión.

Lo que hace que algunos investigadores a raíz de los estudios recientes, nos sugieran que el ATI puede mejorar el rendimiento del comportamiento de las ratas sometidas una isquemia focal cerebral (Pertovaara *et al*, 2005).

El trauma cerebral es una causa clara de la epilepsia. En línea con esto, los pacientes que se recuperan del trauma cerebral, presentan una disminución del umbral para las convulsiones; por tanto, es importante que los compuestos utilizados durante la rehabilitación de pacientes con lesiones cerebrales no promuevan epileptogénesis (Pertovaara *et al*, 2005).

En un modelo experimental, realizado por Pitkänen *et al*. (2004) consistente en la administración continua de ATI (100 µg/kg/h vía SC) a un grupo de ratas a las que se las había inducido un cuadro epiléptico, frente a otro que se les administró solución salina, se observó un efecto modificador de la enfermedad, recuperándose del daño cerebral y del estado epiléptico inducido. En una primera fase de estudios en humana, el ATI fue bien tolerado (Gesi *et al*, 2000).

Aunque estos recientes hallazgos, todavía necesitan más confirmaciones e investigaciones, se puede tener una esperanza en uso del ATI en el futuro, pues su acción iría encaminada a mejorar la recuperación de un trauma cerebral y podría incluso tener un efecto modificador de la enfermedad sobre la epileptogénesis, de modo que la epilepsia que se desarrolla tras el trauma pueda ser más suave y no progrese (Haapalinna *et al*, 2003).

Este hallazgo sugiere que el ATI puede potenciar los efectos anti-parkinsonianos de los fármacos dopaminérgicos (Yavich *et al*, 2003).

Efectos adversos.-

La administración de antagonistas adrenérgicos alfa-2 para revertir la sedación, no está exenta de riesgos. Citamos como RAF, que algunos animales han muerto tras una administración rápida endovenosa de yohimbina y tolazolina (Hsu *et al*, 1987).

Se ha demostrado que pueden desarrollarse marcadas hipertensiones y bradicardias tras su administración endovenosa rápida (Thurmon *et al*, 1996). Estos efectos indeseables pueden ser prevenidos disminuyendo la velocidad de inyección o mejor administrándolos vía intramuscular. La aparición de estos efectos indeseables es extremadamente rara cuando el antagonista se administra correctamente. El uso de antagonistas alfa-2 más selectivos, como el AT, reduce también la posibilidad de aparición de efectos adversos.

Tras la administración de este compuesto pueden aparecer temblores musculares, vómito, hipersalivación, diarrea y excitación (Lukasik, 1999).

2

JUSTIFICACION

Sabemos que el caballo es una de las especies domésticas más desafiantes para anestesiarse (Duke, 2006), al ser susceptible de poder presentar mayores complicaciones antes, durante y en particular durante la fase de recuperación por ser un periodo crítico y poco controlable (Young y Taylor, 1993; Johnston *et al*, 1995). También sabemos que en la anestesia general el riesgo de morbilidad grave o de mortalidad es especialmente elevado (Taylor y Clarke, 2007) y que los efectos adversos que provoca en el caballo son numerosos. Si a este hecho referenciado, unimos el considerable aumento en el número de actuaciones quirúrgicas en caballos (cólicos, traumatismos, urgencias de cualquier tipo, etc.) que requieren anestesia general, nos encontramos frente a un campo amplísimo abierto a la investigación, que ha traído consigo gran variedad de combinaciones para evitar fracasos en el periodo anestésico.

En la actualidad, tanto en el campo de la medicina humana como veterinaria, la práctica anestésica tiende hacia la utilización de protocolos cada vez más seguros y eficaces que cubran todas las acciones farmacológicas requeridas para producir una anestesia general. En definitiva, lo que los investigadores buscan es que el proceso anestésico, desde su inicio hasta su final, no implique para el caballo ninguna condición de morbilidad y por supuesto menos de mortalidad (White y Moore, 1990).

El desarrollo de nuevos y mejores fármacos, así como de equipos y técnicas de seguimiento anestésico han hecho que una situación que representaba un altísimo riesgo bajo condiciones muy precarias, ahora sea un procedimiento con margen de seguridad muy alto, en donde existe un amplio conocimiento de las diferentes condiciones que afectan al paciente en todo el periodo perianestésico.

Se sabe que no existe el anestésico ideal, y la mezcla elegida para lograr la anestesia general en equinos debe reunir diferentes características, de tal forma que permitan una sedación adecuada y un estado de inconsciencia profunda, pero sin modificar severamente las funciones vitales del animal. Por otro lado, tanto la profundidad como la duración de la anestesia deben ser predecibles a fin de ajustar la magnitud del acto quirúrgico con la combinación anestésica, sin alterar las funciones cardiovascular y respiratoria, intentando lograr una buena relajación muscular y evitar el movimiento del caballo a destiempo y, lo más deseable, que al terminar el acto quirúrgico haya una recuperación rápida de las constantes fisiológicas y la capacidad motora vuelva a su estado de normalidad, sin excitación y sin secuelas.

Si usamos como gas anestésico, el ISO, es porque, entre otras características específicas, este gas hace que el caballo tenga una recuperación más rápida que si utilizamos otros gases (Steffey y Howland, 1978; Auer *et al*, 1978; Matthews *et al*, 1992, 1998; Whitehair *et al*, 1993; Donaldson *et al*, 2000). Pero no debemos olvidar que debido a esta característica, el caballo puede sufrir desorientación ("*delirio de la recuperación*") y cierto grado de violencia (Muir *et al*, 2008).

A medida que el caballo se recupera de la anestesia trata de ponerse de pie, en la mayoría de los casos sin éxito, lo que genera un estado de excitación que junto con la ataxia propia del periodo postanestésico pueden conducir a lesiones, las cuales están relacionadas directamente con el tamaño y el temperamento del caballo así como con la naturaleza y la duración del procedimiento quirúrgico (Young y Taylor, 1993).

Santos *et al*. (2003) y más actualmente Kerry *et al*. (2013) a partir de estas aseveraciones, realizaron un estudio introduciendo varios factores que podrían ayudar a obtener una recuperación tranquila del animal, factores tales como: la elección de la anestesia, el procedimiento anestésico, las condiciones en que se mantiene la anestesia y la administración de diferentes agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Dicho estudio, junto con el de Donaldson *et al*. (2000), nos han servido como base para poder diseñar nuestro modelo experimental.

Somos conscientes que es imposible garantizar una fase de recuperación anestésica libre de excitación y ataxia en la que el caballo se ponga de pie en un periodo de tiempo relativamente corto, pero a nuestro favor tenemos muchos factores que nos pueden ayudar a que este periodo sea lo más tranquilo posible e incluso podamos reducir ciertas situaciones críticas que se nos presentan en el periodo perianestésico; mayor riesgo de sufrir hipoventilación, apnea, edemas pulmonares postanestésicos, hemiplejia laríngea, hipoxemia, hipotensión arterial, hipoperfusión, síndrome de miopatía-neuropatía, hipertermia maligna, arritmias cardíacas, obstrucción aguda de las vías aéreas, excitación, dolor, cólico, diarreas y ceguera temporal (Hubbell y Muir, 2006; Doherty y Valverde, 2006).

Se han reportado varias soluciones para garantizar, dentro de lo posible, una recuperación lo más tranquila posible libre de ataxia y excitación y así poder reducir las situaciones críticas que se presentan en este periodo, tanto para el animal como para el veterinario y sus ayudantes. Soluciones que van desde la utilización de piscinas; hasta las ayudas físicas durante la recuperación; pasando por la sedación (dosis bajas de agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos agonistas); por la analgesia posoperatoria con opiáceos (butorfanol 0,2-1 µg/kg, IM, alrededor de 20 minutos antes de completar la cirugía, con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o con analgesia local; el vaciado vesical y facilitar un apoyo respiratorio, hasta modificar las condiciones ambientales (ambiente tranquilo junto a una superficie adecuada) y/o la posición del caballo en el box de recuperación (Young y Taylor, 1993; Taylor y Clarke, 2007).

Dentro de los grupos de fármacos con acción sedante más utilizados en caballos, se encuentra el grupo de los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos (Flores y Cattaneo, 2000 y 2001). Durante muchos años, los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos se han empleado debido a sus propiedades sedantes y a su acción analgésica (Taylor y Clarke, 2007; Muir, 2009; Kerry *et al*, 2013). Y si concretamos más porque son compatibles con muchos fármacos anestésicos, porque reducen la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles (Dunlop *et al*, 1991; Steffey *et al*, 2000), porque disminuyen la respuesta al estrés quirúrgico (Raekalio *et al*, 1991; Velázquez *et al*, 2004); por su pequeño volumen de infusión (Taylor y Clarke, 2007 y Muir, 2009); porque el grado y duración de su efecto es dosis-dependiente (Jöchle y Hamm, 1986; Savola, 1986, Raekalio, 1992) y, lo que les hace más trascendentes, si cabe en la clínica y en el campo de la anestesiología, porque su acción es reversible (Loffi, 2008; Muir, 2009).

En el trabajo clínico con caballos, el uso de los agonistas alfa-2 adrenérgicos para sedación, premedicación y/o en combinaciones anestésicas es usado desde el último cuarto del siglo pasado con excelentes resultados (Virtanen y Nyman, 1985; Jöchle y Hamm, 1986; Lowe y Hilfiger, 1986; England, 1992, England *et al*, 1992). Por otro lado, estudios posteriores, han demostrado que la administración de agonistas alfa-2 adrenérgicos como la DET, la xilacina, la medetomidina o la romifidina (Hamm *et al*, 1995; Taylor y Clarke, 2007; Kerry *et al*, 2013) durante la recuperación de la anestesia con ISO en caballos, prolongan y mejoran la calidad de esta, sin que se produzcan efectos significativos en la función cardiorrespiratoria pudiendo prevenir las complicaciones durante dicho periodo de recuperación.

La literatura científica y la experiencia nos muestran que, actualmente se presenta casi imprescindible en el campo de la anestesiología equina el uso de los agonistas alfa-2 adrenérgicos. Sin embargo, los agonistas alfa-2 adrenérgicos, producen efectos adversos. En general provocan ataxia, bradicardia, arritmias, disminución del gasto cardiaco, hipotensión, y el caballo puede reaccionar al ruido y a los estímulos externos. (England y Clarke, 1996; Ramseyer *et al*, 1998).

La DET se nos presenta como un compuesto que se utiliza como sedante-analgésico tanto para la sujeción farmacológica del caballo (Clark y Taylor, 1986; England, 1992; England y Clark, 1996), como fármaco preanestésico (Clark y Taylor, 1986; Short, 1986; Matthews *et al*, 1991) y como norma general, para producir, por vía IV o IM, sedación, analgesia y relajación muscular (Ramsay *et al*, 2002).

Por ello, pese a las virtudes indudables de este fármaco como sedante-analgésico y preanestésico, muchos efectos de la acción sedante pueden permanecer más tiempo que el terapéuticamente deseado (Ramseyer, 1998), factor que unido a los efectos adversos y/o colaterales descritos, hace que investiguemos más en este periodo de recuperación anestésica para mejorar las ya citadas estadísticas de morbi-mortalidad. Por esto, la posibilidad de antagonización se nos antoja de gran importancia en la práctica equina.

La tendencia a partir de estos hallazgos se encaminó hacia la investigación en el campo de la reversión de los efectos de que producían los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Kamerling *et al*, 1991; Luna *et al*, 1992; Kollias-Baker *et al*, 1993; Ramseyer *et al*, 1998; Schwartz y Clark, 1998) apareciendo el ATI como un potente antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Di Concetto *et al*, 2007).

Sabemos que la administración de antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (yohimbina, tolazolina y ATI) acortan la duración de los efectos de los receptores agonistas alfa-2 adrenérgicos (DET, xilacina, romifidina y medetomidina) (Hubbell y Muir, 2006; Di Concetto *et al*, 2007) y que la eficacia del antagonismo va a depender tanto de la dosis de los sedantes como del momento de la administración del antagonista (Hubbell y Muir, 2006).

El ATI es un potente antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con un pico de acción rápido y capaz de antagonizar los efectos, tanto cerebrales como periféricos, de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Virtanen, 1989, Pertovaara *et al*, 2005), demostrando Di Concetto *et al*. (2007) que resulta ser un efectivo antagonista para la DET en particular.

Ha sido utilizado en perros para revertir los efectos de la xilacina (Jarvis y England, 1991) y la medetomidina (Vainio y Vähä-Vahe, 1990; Cullen, 1996), y en caballos, para revertir los efectos de la xilacina (Luna *et al*, 1992), la DET (Kamerling *et al*, 1991; Ramseyer *et al*, 1998), y la medetomidina (Yamashita *et al*, 1996; Bettschart-Wolfensberger *et al*, 1999).

La utilización de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos y su posterior reversión, podría permitir controlar farmacológicamente el periodo de recuperación anestésica en el caballo.

3

OBJETIVOS

- Evaluar los efectos de una infusión continua de detomidina sobre los parámetros cardiovasculares, respiratorios y gasométricos durante la recuperación anestésica en caballos.
- Evaluar los efectos de la antagonización de la infusión continua de detomidina con atipamezol sobre los parámetros cardiovasculares, respiratorios y gasométricos durante la recuperación anestésica en caballos.
- Evaluar los efectos de una infusión continua de detomidina sobre la calidad de recuperación durante la recuperación anestésica en caballos.
- Evaluar los efectos de la antagonización de la infusión continua de detomidina con atipamezol sobre la calidad de recuperación durante la recuperación anestésica en caballos.

4

METODOLOGÍA

4.1. Animales.

El estudio fue realizado en las instalaciones de la Guardia Real, acuartelamiento de “La Reina” (Escuadrón de la Escolta Real), El Pardo, Madrid, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2001 y enero de 2003.

Fueron utilizados 18 caballos, machos enteros, 9 de Pura Raza Española y 9 de raza Hispano-Breton, clasificados ASA I, con una edad media de 15 ± 3.5 [8-18] años y un peso de 526.6 ± 143.6 [300-750] kg.

Los animales fueron sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos:

- 10 orquiectomías bilaterales.
- 4 neurectomías biaxiales y unilaterales.
- 4 laringotomías más ventriculecordectomías.

Previamente al estudio, los animales fueron sometidos a una evaluación preanestésica completa con la determinación de las frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, el tiempo de relleno capilar, la calidad del pulso y un estudio electrocardiográfico.

Las pruebas laboratoriales consistieron en un hemograma completo, proteínas sanguíneas y una bioquímica sanguínea (urea, creatinina, ALT y AST).

4.2. Diseño experimental.

Los caballos fueron sometidos a ayuno 24 horas antes de la anestesia, teniendo siempre agua a su disposición. Se llevó a cabo el rasurado y lavado de 9 cm² a nivel medio del canal yugular. Posteriormente se infiltró 1-2 mL de lidocaína al 2% en el tejido subcutáneo y fue cateterizada vía percutánea la vena yugular izquierda con un catéter de teflón de 16G de 5^{1/2} pulgadas (Abbocath®-T, Abbot laboratories, Ireland) para la administración de fármacos y 10 mL/kg/h de solución de Ringer Lactato (B/Braun, España).

Los animales fueron premedicados con 1 mg/kg de xilacina (Xilagesic®, Laboratorios Calier, España), 0,02 mg/kg de butorfanol (Torbugesic®, FortDodge, España) y 1 mg/kg de flunixin meglumine (Finadyne®, Intervet, España) o 4 mg/kg de fenilbutazona (Butasyl®, FortDodge, España) en el box de inducción, dejando al animal en un ambiente tranquilo. Se esperó que la premedicación surtiera el efecto deseado durante 6-10 minutos posterior a su administración.

Una vez alcanzado el grado de sedación deseado se llevó a cabo la inducción anestésica con 2 mg/kg de ketamina (Imalgene® 1000, Merial, España). Cuando no se obtuvo el grado de hipnosis necesario para la intubación se administraron 2 mg/kg de tiopental sódico (Pentotal®, Abbot laboratories, Ireland). Una vez alcanzado un plano anestésico adecuado caracterizado por la pérdida de reflejos, se procedió a la intubación endotraqueal en posición de decúbito lateral con el cuello extendido. La intubación se llevó a cabo con un traqueotubo de silicona de 26-30 mm de diámetro interno con manguito en el extremo distal (Cook Veterinary Products INC, Australia). Una vez colocado el tubo endotraqueal se insufló el manguito con la presión adecuada y se conectó al circuito semicerrado circular de una máquina anestésica para grandes animales (Matrix Medical INC, EEUU) equipada con: ventilador volumétrico ciclado por tiempo, manómetro de presión y vaporizador de isoflurano (Vapor 19.3 Isoflurane, Dräger Medizintechnik GMBH, Alemania) (Figura 4.1).



Figura 4.1. Vista de la máquina de anestesia Matrix Medical INC, EEUU, utilizada durante el estudio.

Durante el procedimiento los caballos fueron colocados en decúbito supino o lateral sobre la mesa quirúrgica dependiendo del procedimiento quirúrgico (Figura 4.2). El mantenimiento anestésico se realizó con ISO (Forane®, Abbot laboratorios S.A., España) vaporizado en oxígeno. El inicio del mantenimiento anestésico se efectuó con ISO al 5% para conseguir un incremento rápido de la concentración del agente espirado, hasta alcanzar los niveles adecuados de concentración durante el mantenimiento. El flujo de gas fresco durante los primeros 15 minutos se mantuvo a una velocidad de 10 L/min. Una vez alcanzada la concentración de $1.5 \times \text{MAC}_{\text{ISO}}$ se disminuyó el flujo de gas fresco a 10 mL/kg/min. Los parámetros del ventilador fueron ajustados para conseguir un volumen corriente de 15 mL/kg, 6 respiraciones por minuto, presión pico inspiratoria de 20-25 cmH₂O y una relación inspiración/espiración de 1/3 o 1/4.



Figura 4.2. Vista de la colocación de los caballos durante el estudio y detalle de la monitorización de la presión arterial invasiva y la pulsioximetría.

Mediante métodos convencionales y de manera continua fueron monitorizadas la electrocardiografía (ECG), la frecuencia cardíaca (FC) y las presiones arteriales sistólica, diastólica y media (PAS, PAD y PAM) (Propaq®™ encore, Dräger Hispania, España). La colocación de los electrodos para el registro de la ECG se realizó con dos en el cuello y un tercero en el pecho. El registro de la FC se efectuó por la ECG. Previa preparación antiséptica de la zona, fue cateterizada la arteria facial o facial transversa utilizando un catéter de teflón de 18G de 2 pulgadas (Abbocath®-T, Abbot laboratories, Ireland), que fue lavado con solución salina fisiológica heparinizada para su posterior conexión al transductor de presión (TRANSPAC® IT, Hospira Inc, EEUU), calibrado a nivel de la aurícula derecha, mediante una línea rígida extensible de 15 cm (Portex®, Smiths Industries, Reino Unido), y conectado al monitor de presión arterial (Figura 4.2).

La reducción de la PAM por debajo de valores de 60 mmHg fue corregida con una infusión de 0,5-1 µg/kg/min de dobutamina (Dobutamina Rovi, Laboratorios Rovi, España) hasta que la PAM hubo aumentado hasta 65-70 mmHg.

También mediante métodos convencionales y de manera continua fueron monitorizadas la saturación de hemoglobina en el pulso ($\%SpO_2$), el CO_2 teleespiratorio ($ETCO_2$), la fracción inspirada de O_2 (FiO_2) y las fracciones inspirada y espirada de isoflurano ($FiSO$ y $FeSO$) (PM 8050, Dräger Hispania, España). La SpO_2 fue registrada a través de un sensor convencional colocado en la lengua. El $ETCO_2$ y las $FiSO$ y $FeSO$ fueron monitorizadas de manera continua utilizando un catéter que se colocó 3-4 cm distal al tubo endotraqueal, utilizando un analizador de infrarrojos. La FiO_2 fue monitorizada utilizando una célula de oxígeno (Figura 4.2).

Finalizado el procedimiento, los caballos fueron trasladados al box de recuperación conectados a la máquina anestésica, y con el animal en decúbito lateral derecho, se procedió a la desconexión de la máquina anestésica (Figura 4.3)



Figura 4.3. Caballo en el box de recuperación en decúbito lateral derecho.

4.3. Grupos experimentales

Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en uno de los tres grupos objeto de estudio y evaluados mediante un estudio doble ciego:

Salino-Salino (SAL-SAL) (n=6).- A los animales incluidos en este grupo se les administró vía intravenosa un bolo de solución salina equivalente al volumen de una dosis de 10 µg/kg de DET en un periodo de tiempo de 1 minuto; inmediatamente después se conectó una infusión continua intravenosa de solución salina equivalente a una dosis de 0,18 µg/kg/min DET durante 15 minutos, mediante una bomba de perfusión (Perfusor® compact, B/Braun, Alemania) (Figura 4.4). Finalizada la infusión, se administró un bolo intravenoso de solución salina equivalente al volumen de una dosis de 100 µg/kg de ATI.

Detomidina-Salino (DET-SAL) (n=6).- Después de la administración intravenosa de un bolo de 10 µg/kg de DET (Domosedan®, Pfizer, España) (Figura 4.5) en un periodo de tiempo de 1 minuto, se procedió a la infusión continua intravenosa de 0,18 µg/kg/min de DET durante 15 minutos. Finalizada la infusión se procedió a la administración de un bolo intravenoso de solución salina equivalente al volumen de una dosis de 100 µg/kg de ATI.

Detomidina-Atipamezol (DET-ATI) (n=6).- Administración intravenosa de un bolo de 10 µg/kg de DET en un periodo de tiempo de 1 minuto e inmediatamente después, conexión de una infusión continua intravenosa de 0,18 µg/kg/min de DET durante 15 minutos. Finalizada la infusión, se administró un bolo intravenoso de 100 µg/kg de ATI (Antisedan®, Pfizer, España) (Figura 4.6)



Figura 4.4. Bomba de perfusión Perfusor® compact utilizada para la administración de la infusión continua de detomidina.



Figura 4.5. Domosedan®, Pfizer, España.



Figura 4.6. Antisedan®, Pfizer, España

4.4. Registro de parámetros

Tomando el tiempo de desconexión del circuito como cero, se determinaron los tiempos de extubación, de decúbito esternal, tiempo al que el animal permanece en pie durante más de 60 segundos, y el número de intentos requeridos para ello. También tomando como tiempo basal el momento de la desconexión, se registraron los parámetros cardiovasculares y respiratorios de FC, PAS, PAD, PAM y FR; así como los gasométricos de pH, presión parcial de oxígeno (PaO_2), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) y saturación de la hemoglobina en sangre arterial ($\%\text{SaO}_2$) (GEM®Premier 3000, Instrumentation Laboratory, EEUU) (Figura 4.7), en los momentos basal, 2, 5, 20 y 15 minutos de la infusión intravenosa de DET o solución salina y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con ATI o solución salina.



Figura 4.7. Analizador de gases sanguíneos GEM®Premier 3000 para la determinación de gasometrías arteriales.

Para las gasometrías arteriales se extrajeron 2 mL en una jeringa especialmente preparada con Ca^{+2} y heparina de litio (BD Preset™ Eclipse™, Becton Dickinson and Company, Reino Unido), a través de la llave de tres pasos conectada al catéter arterial (Figura 4.8). Las muestras fueron conservadas de manera anaerobia a 4°C hasta su procesamiento (Figura 4.9).



Figura 4.8. Recogida anaerobia de muestras de sangre arterial para el registro de los parámetros gasométricos.

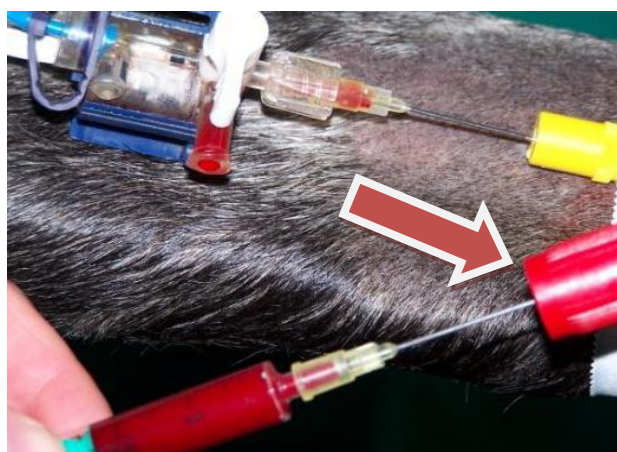


Figura 4.9. Conservación anaerobia de la muestra de sangre arterial para el registro de los parámetros gasométricos hasta su procesamiento.

Se evaluó la recuperación de cada animal (Figura 4.10) puntuándose la calidad de la misma en base a una escala de 0 a 3 (Santos *et al*, 2003):

- 0: una recuperación violenta con grandes golpes resultando en heridas múltiples de consideración.
- 1: una recuperación violenta con pequeños golpes resultando en heridas superficiales de escasa importancia.
- 2: una recuperación tranquila pero con múltiples intentos para levantarse.
- 3: una recuperación sin complicaciones y coordinada.

El grado de sedación durante la recuperación anestésica fue evaluado (Figura 4.10) en base a las siguientes observaciones visuales (Santos *et al*, 2003):

- a) distancia desde el labio inferior del caballo hasta el suelo: 1 (de pegado al suelo hasta 40cm sobre este), 0 (superior a 40 cm sobre el suelo).
- b) movimiento del labio inferior y la lengua: 1 (ausencia de movimiento de la lengua y caída del labio inferior), 0 (presencia de movimiento de la lengua y labio inferior).
- c) reacción del caballo durante el decúbito esternal a un estímulo sonoro externo: 1 (no reaccionan), 0 (reaccionan con un rápido movimiento de la cabeza y las orejas).

El grado de ataxia fue evaluado 10 minutos después de levantado el caballo (Figura 4.10), en base a la siguiente escala visual (Santos *et al*, 2003):

- 0 (pisando firme; capaz de apoyar las extremidades de forma efectiva manteniendo el equilibrio).
- 1 (moderadamente firme; apoya las extremidades y mantiene el equilibrio con dificultad).
- 2 (inestable; no mantiene bien el equilibrio; tropieza o cae al suelo).

Los valores se asignaron entre los números dados.

I.	Overall Attitude	
	(1) calm	
	(3) anxious	
	(5) confused, dizzy	
	(7) angry	
	(10) frantic
II.	Activity in recumbence	
	(1) quiet, occasional stretch, head lift	
	(3) tense, waiting to explode	
	(5) flailing
III.	Move to sternal	
	(1) smooth, methodical	
	(5) fighting mat but controlled	
	(10) crashing, flopping over
IV.	Number of attempts to sternal (score = #)
V.	Sternal phase	
	(1) organised pause	
	(3) non-existent	
	(5) prolonged	
	(7) multiple	
	(10) continues to struggle
VI.	Move to stand	
	(1) methodical	
	(4) organised scramble	
	(6) used walls for support	
	(10) ricocheting off walls
VII.	Strength	
	(1) near full	
	(4) mildly rubbery	
	(6) dog sitting before standing	
	(10) repeated attempts due to weakness
VIII.	Number of attempts to stand (score = #)
IX.	Balance & Coordination	
	(1) steady on its feet; able to place feet effectively and maintain balance	
	(5) moderately unsteady; places feet and maintains balance, but with difficulty	
	(10) unsteady; does not maintain balance well; stumbles or falls down
VIII.	Sedation	
	(1) distant between the lower lip and the floor more than 40 cm	
	(5) distant between the lower lip and the floor less than 40 cm
	(1) movement of lower lip and tongue	
	(5) not movement of lower lip and tongue
	(1) reaction to noisy stimulus	
	(5) not reaction to noisy stimulus
Total Score	

Figura 4.10. Escala utilizada para evaluar la calidad de recuperación de los caballos.
(Santos *et al.* Eq Vet J 2003;35:170-175, modificada de Donalson *et al.* Vet Surg 2000;29:92-101).

4.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado usando un programa informático (SPSS 14, SPSS INC, USA). Todos los datos fueron agrupados como media \pm desviación estándar. La normal distribución de los datos fue analizada mediante un test de normalidad de Shapiro-Wilk, entonces, se realizó un ANOVA de dos vías para medidas repetidas para los datos paramétricos y un ANOVA de Kruskal-Wallis para los datos no paramétricos, y un test de Tukey de comparaciones múltiples

Fue considerado estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

En base a estudios previos realizados (Santos *et al*, 2003), en los que se utilizaron una metodología y un análisis estadístico similares, se determinó que el número adecuado de animales por grupo para obtener más de un 90% de poder estadístico para detectar una diferencia absoluta de las medias de 0,15%-0,30% era de 6 animales.

5

RESULTADOS

5.1. Parámetros cardiovasculares.

La frecuencia cardíaca experimentó una disminución estadísticamente significativa con respecto al momento basal en los grupos DET-SAL y DET-ATI a los 5 minutos de la infusión que se prolongó hasta los 5 minutos de la reversión sólo en el grupo DET-SAL. El grupo DET-ATI experimentó un aumento de la frecuencia cardíaca estadísticamente significativo a los 2 minutos de la reversión con respecto al momento basal, al momento inmediatamente anterior a la reversión y a los 2 minutos de la reversión del grupo DET-SAL.

Las presiones arteriales sistólica, diastólica y media experimentaron un aumento estadísticamente significativo con respecto al momento basal a los 2 minutos de la infusión en el grupo SAL-SAL y en los grupos DET-SAL y DET-ATI a los 5 minutos de la infusión que se prolongó hasta el final del estudio; sin embargo, el grupo DET-ATI experimentó una reducción de las presiones arteriales sistólica, diastólica y media a los 2 minutos de la reversión.

5.2. Parámetros respiratorios y gasométricos.

La frecuencia respiratoria experimentó un aumento estadísticamente significativa con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión y se prolongó hasta el final del estudio. El grupo SAL-SAL fue estadísticamente superior con respecto a los grupos DET-SAL y DET-ATI en los momentos 5 min y 10 min de la infusión. A los 2 minutos de la reversión, el grupo DET-ATI fue estadísticamente inferior con respecto al grupo DET-SAL.

La PaO_2 experimentó una disminución estadísticamente significativa con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión y se prolongó hasta el final del estudio.

La PaCO₂ experimentó una disminución estadísticamente significativa con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión y se prolongó hasta el final del estudio en los grupos SAL-SAL y DET-SAL; sin embargo, el grupo DET-ATI dejó de ser estadísticamente significativo a los 2 minutos de la reversión. En este momento y hasta el final del estudio, la PaCO₂ en el grupo DET-ATI experimentó un incremento estadísticamente significativo con respecto al grupo DET-SAL.

El pH experimentó un aumento estadísticamente significativa con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión y se prolongó hasta el final del estudio.

5.3. Recuperación anestésica.

Los tiempos de anestesia \pm sd fueron de 82 ± 17 minutos en el grupo SAL-SAL, 79 ± 17 minutos en el grupo DET-SAL y 98 ± 24 minutos en el grupo DET-ATI.

Todos los caballos mostraron unos signos progresivos de recuperación durante la administración de la infusión de 0,18 μ g/kg/min de DET o de solución salina equivalente a una dosis de 0,18 μ g/kg/min de DET; estos signos se hicieron más evidentes en el momento de la extubación, en el que todos los caballos habían recuperado los reflejos, deglutían, movían la cabeza, las orejas y parpadeaban.

La extubación se realizó a los $20'45'' \pm 1'29''$ y a los $18'49'' \pm 3'02''$ de la desconexión del tubo endotraqueal del circuito anestésico en los grupos DET-SAL y DET-ATI respectivamente; sin embargo, los animales del grupo SAL-SAL fueron extubados prematuramente a los $6'32'' \pm 1'37''$. Los caballos de los grupos que recibieron la infusión de DET (DET-SAL y DET-ATI) presentaron, a pesar de la completa recuperación de todos los reflejos, un comportamiento tranquilo durante el periodo de infusión; por el contrario, los caballos del grupo SAL-SAL tuvieron un comportamiento muy excitado a partir de la extubación.

Los caballos del grupo DET-SAL se colocaron en decúbito esternal a los 34" de la administración del bolo intravenoso de solución salina equivalente al volumen de una dosis de 100 µg/kg de ATI. Durante el decúbito esternal mostraron marcados signos de sedación, manteniendo la cabeza apoyada sobre el suelo la lengua fuera de la boca y el labio inferior caído. Después de un periodo de tiempo de 11'15" desde la administración del bolo intravenoso de solución salina, los caballos se levantaron sin violencia, pero manifestando signos moderados de ataxia y sedación.

Los caballos del grupo DET-ATI se colocaron en decúbito esternal al 1'28" de la administración de un bolo intravenoso de 100 µg/kg de ATI. Durante el decúbito esternal no mostraron signos de sedación, movían las orejas y la lengua, la cual mantuvieron dentro de la boca desde el principio del decúbito esternal, y en todo momento tuvieron la cabeza levantada sobre el suelo.

Después de un periodo de tiempo medio de 6'27" desde la administración del ATI, se levantaron sin violencia y sin sedación, pero con un grado de ataxia similar al observado en los caballos del grupo DET-SAL.

Tabla 5.1. Tiempos de anestesia, extubación, decúbito esternal y estación, intentos y calidad de recuperación durante la recuperación anestésica en el caballo después de la infusión continua de salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI) y su reversión con salino (SAL-SAL o DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	SAL-SAL	DET-SAL	DET-ATI
Tiempo de anestesia	82' ± 17'	79' ± 17'	98' ± 24'
Tiempo de extubación	6'32" ± 1'37"	20'45" ± 1'29"*	18'49" ± 3'02"*
Tiempo para esternal	8'43" ± 2'36"	30'34" ± 12"*	31'28" ± 11"*
Tiempo hasta levantarse	15'10" ± 2'34"	41'15" ± 4'52"*	36'27" ± 1'48"*
Intentos	4,5 ± 0,6	1,5 ± 0,3*	2,0 ± 0,4*
Calidad de recuperación	1,2 ± 0,2	2,5 ± 0,3*	2,4 ± 0,2*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

* Estadísticamente significativo con el grupo SAL-SAL.

Tabla 5.2. Grados de sedación y ataxia durante la recuperación anestésica en el caballo después de la infusión continua de salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI) y su reversión con salino (SAL-SAL o DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

Caballo no.	SAL-SAL		DET-SAL		DET-ATI	
	Sedación	Ataxia	Sedación	Ataxia	Sedación	Ataxia
1	0	2	3	1	0	1
2	0	2	2	1	0	1
3	0	2	2	1	0	1
4	0	2	2	1	1	1
5	0	2	2	1	0	1
6	0	2	3	1	1	1

Tabla 5.3. Frecuencia cardiaca en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	41 ± 8	41 ± 14	42 ± 12	40 ± 12				
DET-SAL	42 ± 5	39 ± 7	36 ± 6*	33 ± 4*	34 ± 4*	36 ± 3*	36 ± 4*	38 ± 4
DET-ATI	42 ± 5	37 ± 8	35 ± 6*	32 ± 4*	33 ± 4*	49 ± 7*#†	38 ± 1*	35 ± 2

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

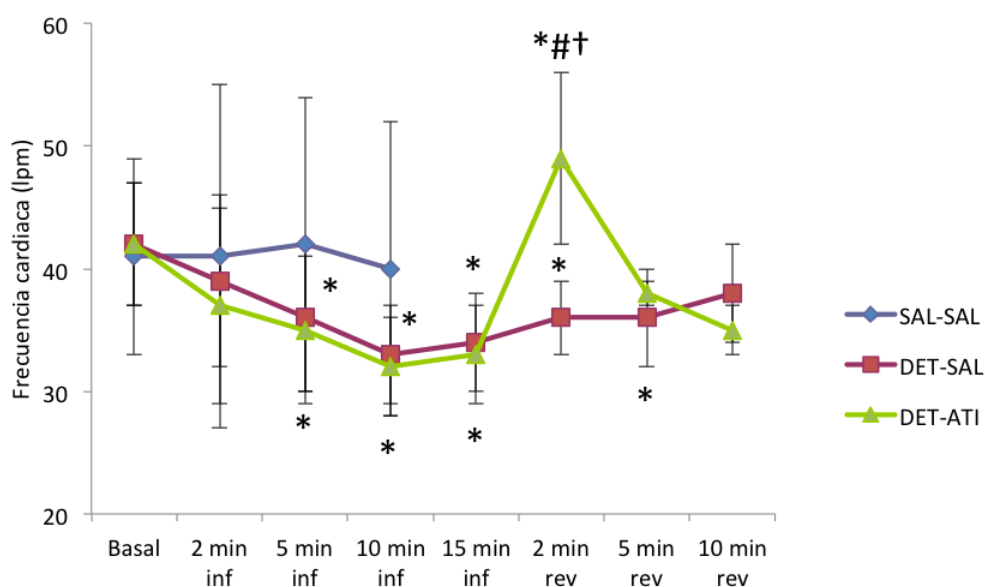


Figura 5.1. Frecuencia cardiaca en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

#Estadísticamente significativo respecto al momento inmediatamente anterior a la reversión (15 min inf).

†Estadísticamente significativo respecto al mismo momento del grupo DET-SAL.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.4. Presión arterial sistólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	114 ± 13	137 ± 14*	136 ± 15*	139 ± 9*				
DET-SAL	104 ± 18	115 ± 18	121 ± 8*	121 ± 3*	123 ± 9*	126 ± 10*	129 ± 1*	132 ± 13*
DET-ATI	102 ± 16	115 ± 17	127 ± 16*	130 ± 10*	135 ± 19*	125 ± 16	137 ± 4*	141 ± 1*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

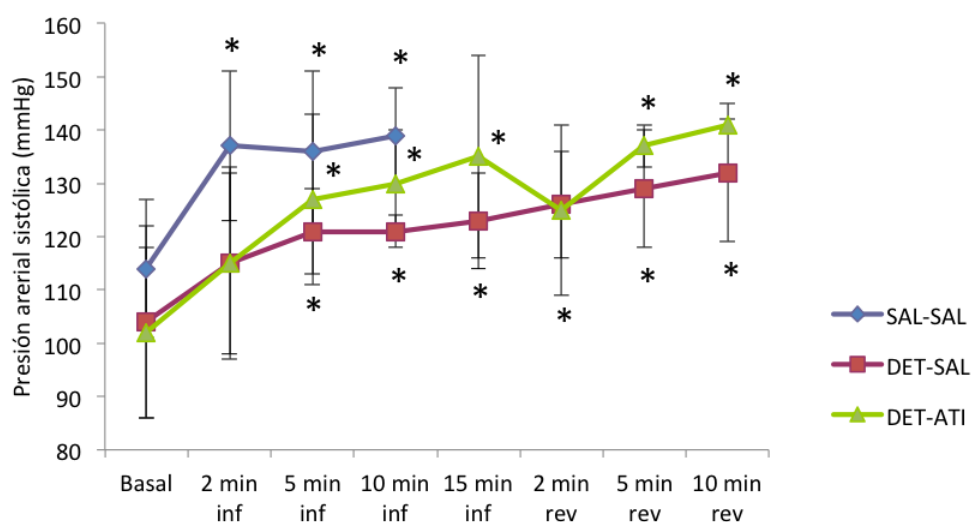


Figura 5.2. Presión arterial sistólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.5. Presión arterial diastólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	76 ± 18	96 ± 15*	98 ± 20*	104 ± 6*				
DET-SAL	71 ± 14	81 ± 18	90 ± 10*	91 ± 8*	90 ± 11*	92 ± 11*	95 ± 11*	100 ± 9*
DET-ATI	70 ± 12	83 ± 16	91 ± 11*	95 ± 12*	97 ± 17*	85 ± 13	97 ± 6*	102 ± 8*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

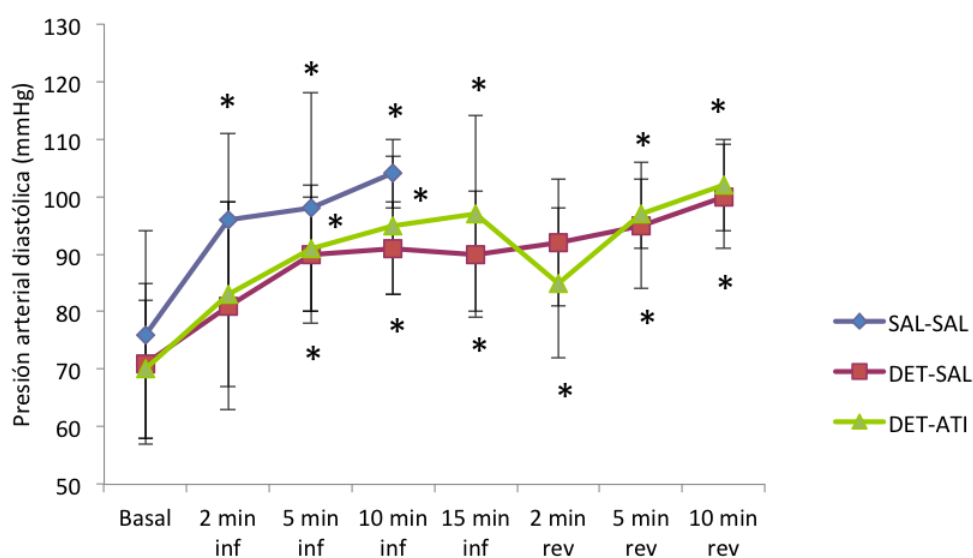


Figura 5.3. Presión arterial diastólica en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.6. Presión arterial media en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	91 ± 16	110 ± 16*	112 ± 10*	115 ± 7*				
DET-SAL	82 ± 15	92 ± 17*	100 ± 8*	101 ± 6*	101 ± 10*	103 ± 10*	106 ± 11*	111 ± 10*
DET-ATI	81 ± 13	94 ± 16*	103 ± 12*	107 ± 14*	109 ± 12*	98 ± 14	110 ± 5*	115 ± 5*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

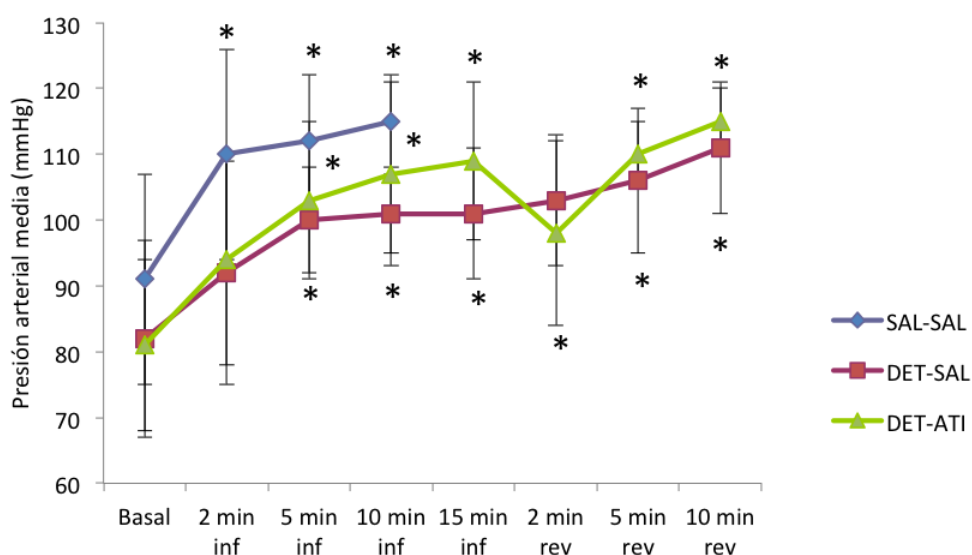


Figura 5.4. Presión arterial media en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.7. Frecuencia respiratoria en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	5 ± 3	18 ± 10*	18 ± 7*	19 ± 5*				
DET-SAL	4 ± 1	13 ± 7*	12 ± 3*¶	13 ± 4*¶	17 ± 5*	15 ± 4*†	13 ± 3*	12 ± 4*
DET-ATI	4 ± 1	12 ± 6*	11 ± 3*¶	12 ± 4*¶	15 ± 4*	10 ± 2*	11 ± 1*	10 ± 1*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

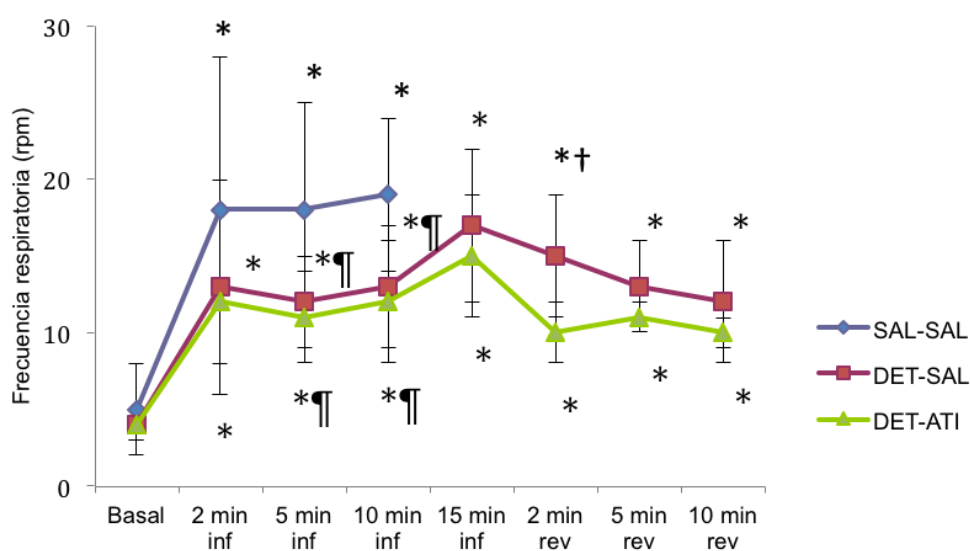


Figura 5.5. Frecuencia respiratoria en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

¶Estadísticamente significativo respecto al mismo momento del grupo SAL-SAL.

†Estadísticamente significativo respecto al mismo momento del grupo DET-ATI.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.8. PaO₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	213 ± 65	65 ± 17*	64 ± 16*	53 ± 5*				
DET-SAL	191 ± 67	66 ± 31*	59 ± 9*	63 ± 11*	58 ± 11*	54 ± 3*	55 ± 3*	59 ± 2*
DET-ATI	180 ± 62	71 ± 29*	61 ± 12*	62 ± 9*	59 ± 10*	55 ± 2*	57 ± 15*	60 ± 1*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

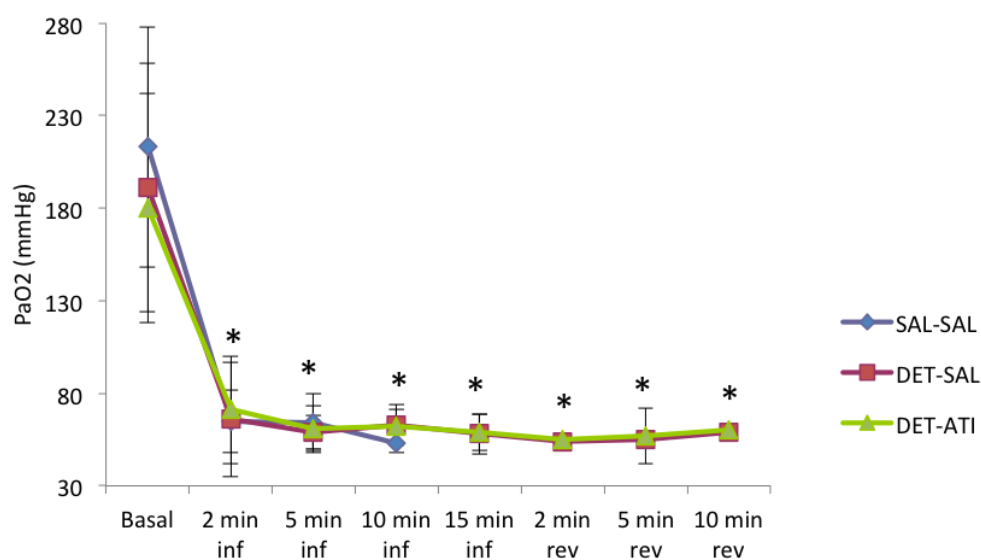


Figura 5.6. PaO₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.9. PaCO₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	67,7 ± 6,2	48,9 ± 4,0*	47,8 ± 4,2*	48,9 ± 3,3*				
DET-SAL	64,1 ± 7,7	48,3 ± 5,1*	44,1 ± 4,7*	41,2 ± 2,1*	41,5 ± 5,5*	42,7 ± 4,3*†	43,6 ± 3,3*†	45,9 ± 1,5*†
DET-ATI	62,6 ± 7,4	48,7 ± 6,3*	45,7 ± 4,7*	43,1 ± 4,4*	43,8 ± 6,1*	48,8 ± 0,6*	49,1 ± 2,4*	50,2 ± 0,1*

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

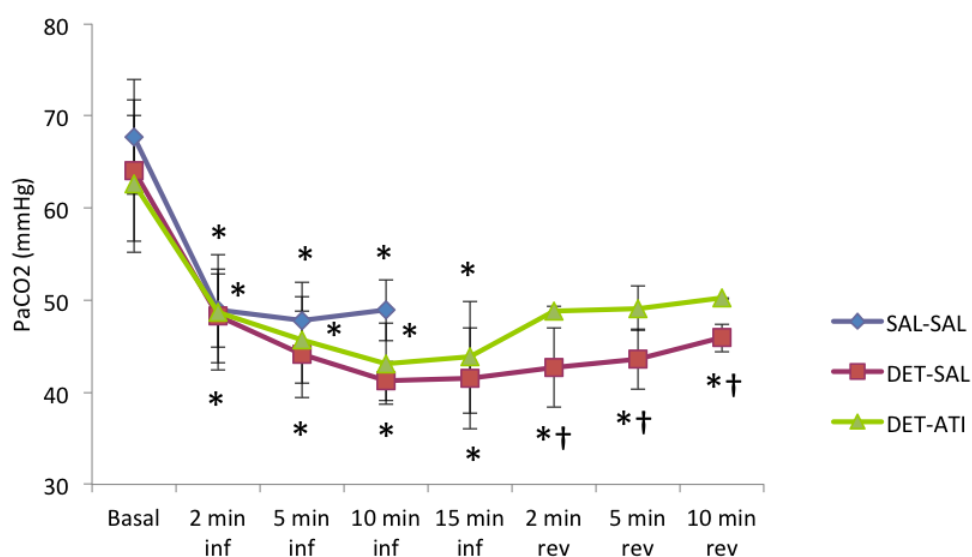


Figura 5.7. PaCO₂ en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

†Estadísticamente significativo respecto al mismo momento del grupo DET-ATI.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

Tabla 5.10. pH en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

	Basal	2 min inf	5 min inf	10 min inf	15 min inf	2 min rev	5 min rev	10 min rev
SAL-SAL	7,168 ± ,088	7,321 ± ,057	7,323 ± ,016	7,361 ± ,021				
DET-SAL	7,211 ± ,041	7,316 ± ,050	7,343 ± ,024	7,357 ± ,029	7,362 ± ,039	7,358 ± ,032	7,351 ± ,025	7,355 ± ,002
DET-ATI	7,209 ± ,034	7,302 ± ,049	7,343 ± ,021	7,362 ± ,048	7,361 ± ,039	7,353 ± ,028	7,370 ± ,035	7,365 ± ,025

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

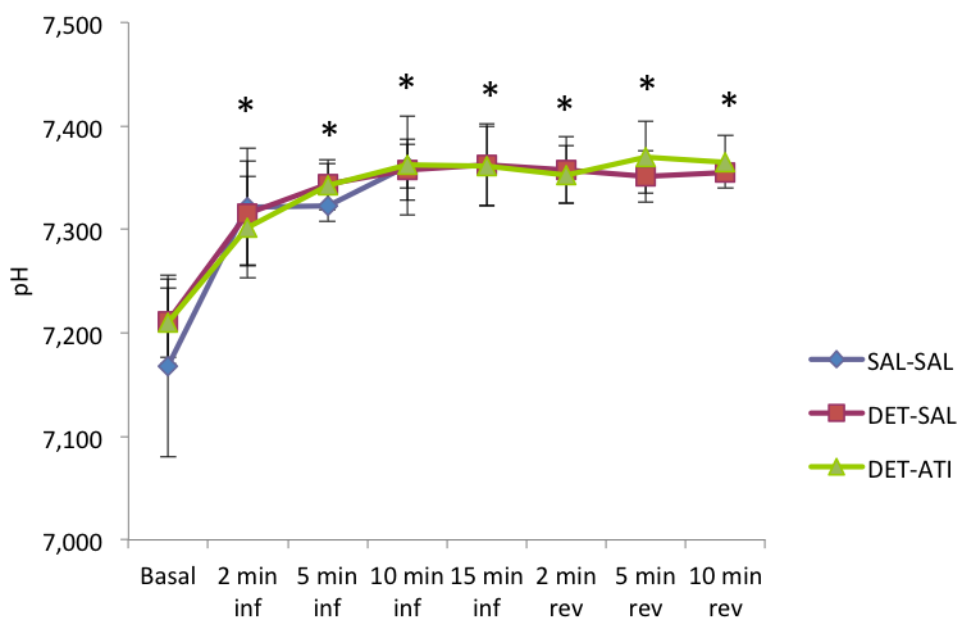


Figura 5.8. pH en los momentos basal; 2, 5 y 10 minutos de infusión continua con salino (SAL-SAL) o detomidina (DET-SAL y DET-ATI); y 2, 5 y 10 minutos de la reversión con salino (SAL-SAL y DET-SAL) o atipamezol (DET-ATI).

*Estadísticamente significativo respecto al momento basal.

Se considera un nivel estadísticamente significativo para un valor de $p < 0,05$.

6

DISCUSIÓN

6.1. Discusión del método.

Procedemos a la discusión de nuestra metodología, basada en el uso del ISO como base de la anestesia general para el posterior estudio de la recuperación anestésica con DET y su reversión con ATI, a las dosis utilizadas y a las vías y métodos de administración.

6.1.1. Uso del isoflurano.

En los últimos años la tendencia de la anestesia inhalatoria, ha ido encaminada hacia la reducción de problemas en los períodos perianestésicos (Hubbell y Muir, 2006; Doherty y Valverde, 2006).

Lo más deseable es que, al terminar el acto quirúrgico, se produzca una recuperación rápida de las constantes fisiológicas y que la capacidad motora del animal vuelva a su estado de normalidad, sin excitación y sin secuelas (Hubbell y Muir, 2006). En definitiva que el proceso anestésico, desde su inicio hasta su recuperación final, no implique para el caballo ninguna condición de morbilidad y, por supuesto, menos de mortalidad.

Ya mencionamos en la introducción que el objetivo de la anestesia moderna es mantener una concentración cerebral de anestésico suficiente para llevar a cabo la intervención quirúrgica de un modo tal que permita una rápida recuperación de la misma (Eger, 1999). Por ello, el conocimiento de los factores que determinan el inicio y la finalización del efecto de los fármacos, es decir, la farmacocinética, es esencial en la práctica clínica diaria en equinos.

Al igual que los fármacos endovenosos, la farmacocinética de los anestésicos inhalatorios sigue un modelo multicompartmental que se describe por una ecuación multiexponencial, asumiendo que el flujo limita la transferencia entre compartimentos. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos de los anestésicos inhalatorios siguen un modelo fisiológico fácilmente reproducible (Carpenter *et al*, 1986; Bailey, 1997). No obstante, pese a que el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios permanece oscuro, se asume que su efecto último depende de la concentración tisular en el cerebro, obtenida mediante el control de la presión parcial inspiratoria de un anestésico inhalatorio se crea un gradiente entre el respirador y su lugar de acción, el cerebro (Lockhart *et al*, 1991; Morgan y Mikhail, 1996).

En caballos, el mantenimiento de la anestesia para todos los procedimientos, excepto los más breves, se realiza mediante el uso de agentes anestésicos inhalatorios volátiles. Estos fármacos son potentes y se deben utilizar con precaución. Sin embargo, el control de su administración los ha tornado indispensables en anestesia equina (Taylor y Clarke, 2007). En la actualidad disponemos de agentes potentes, poco solubles, que se asocian a pocos efectos adversos y que están próximos al “ideal”.

Los anestésicos inhalatorios modifican la fisiología del sistema cardiovascular de manera dosis dependiente, produciendo efectos sobre la presión arterial, frecuencia y ritmo cardíaco, función miocárdica, resistencia vascular y circulación coronaria. Los mecanismos a través de los cuales los anestésicos inhalatorios ejercen su acción sobre el corazón y el sistema circulatorio son múltiples y están interrelacionados entre sí. Así sabemos, por estudios realizados en humana, que el perfil hemodinámico del desflurano resulta muy similar al del ISO y el del sevoflurano es intermedio entre el halotano y el ISO (Eger, 1994).

A la hora de realizar nuestro estudio, nos encontramos con la disyuntiva para elegir entre los diferentes anestésicos inhalatorios que nos encontramos en el mercado. Ciñéndonos a los criterios que hemos descrito, no había ningún fármaco que cumpliera todos los requisitos, pero teníamos que tomar una opción entre: los agentes volátiles que más referencias bibliográficas y estudios tuvieran en medicina equina, entre aquellos que más seguridad nos dieran a la hora de realizar el estudio y entre aquellos que más se utilizan y/o hemos utilizado en la práctica diaria.

Con estos requisitos se nos presentaban tres candidatos: halotano, sevoflurano e ISO.

Si hablamos de la solubilidad en sangre y tejido adiposo, el ISO es menos soluble que el halotano, de modo que la inducción y la recuperación son más rápidas; por el contrario, si se compara con el sevoflurano, este tiene una menor solubilidad, lo que provoca una inducción y una recuperación todavía más rápidas que el ISO. Esta menor solubilidad tanto del ISO como del sevoflurano lo que nos obligaría es a tomar precauciones frente a la sobredosificación, más si cabe en el caso del sevoflurano. Por otro lado la eliminación acelerada, tanto del ISO como del sevoflurano, provocan en el caballo una desorientación y a cierto grado de violencia, recomendándose la administración prudente de sedantes durante el periodo de recuperación (Taylor y Clarke, 2007).

El trabajo realizado por Matthew *et al.* (1992), destaca en sus conclusiones, que la recuperación de la anestesia con ISO era significativamente más corta, no habiendo diferencia en la calidad en comparación con anestesia con halotano, ni existiendo diferencias significativas en la calidad de la recuperación. Posteriormente, Matthew *et al.* (1998), realizaron otro estudio similar al anterior, pero en este compararon el sevoflurano frente al ISO, llegando a la conclusión que la recuperación parece variar mucho de un caballo a otro, pero fueron significativamente más cortas con sevoflurano que con ISO. No obstante, la adición durante la recuperación de xilacina reducía las diferencias entre ambos agentes.

Donaldson *et al.* (2000) nos aportan más datos sobre los agentes inhalatorios y la calidad de la recuperación. En su estudio valoraron la calidad y la velocidad de recuperación de los caballos tras ser anestesiados con ISO y halotano, ambos anestésicos inhalatorios de uso común en la práctica equina. Observaron que la recuperación de los caballos con ISO fue más rápida pero de menos calidad que con halotano. Sin embargo, y siguiendo el rango de calificaciones de recuperación que ellos se pusieron en su estudio, concluyeron que todos los caballos se recuperaron sin lesiones significativas.

Comprobamos que muchos autores han estudiado la recuperación anestésica del caballo tras el mantenimiento de la misma con diferentes anestésicos halogenados, concluyendo que el ISO provoca una inducción y una recuperación más rápida de la anestesia, pero debemos olvidarnos que debido a esta característica, el caballo puede sufrir **desorientación** (“*delirio de la recuperación*”) y cierto grado de violencia (Muir *et al.*, 2008).

Santos *et al.* (2003) hicieron un estudio sobre cómo se podría mejorar la recuperación de la anestesia por inhalación en el caballo. Consideraban, como nosotros, que la fase de recuperación, es un período crítico y difícil de manejar. No obstante, mencionaban varios factores que podrían ayudar a obtener un periodo de recuperación tranquilo; factores tales como: la elección de la anestesia, el procedimiento analgésico utilizado y las condiciones de mantenimiento de la misma. Pues bien, hay que reseñar, que el agente volátil que utilizaron para evaluar y comparar la calidad de la recuperación fue el ISO, y los fármacos que usaron en su estudio con el fin de comprobar si favorecían o no la calidad de la recuperación, fueron xilacina, romifidina y DET, todos ellos agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Llegaron a la conclusión de que la administración de estos agonistas prolonga y mejora la calidad de la recuperación en los caballos anestesiados con ISO. Conclusiones que se han visto corroboradas recientemente por Kerry *et al.* (2013).

Wagner *et al.* (2008), hicieron un estudio sobre las características de la recuperación anestésica con ISO, mediante la aplicación durante 30 minutos de una infusión de ketamina-xilacina. Comprobaron que esta infusión, pese a que aumentaba, lógicamente, los tiempos de la recuperación, no provocaba una mejora significativa en la calidad de la misma. Así mismo no observaron cambios adversos en los parámetros cardiopulmonares. Importante aportación, pues en nuestro estudio, nosotros introducimos otra variante, respecto a este otro. La DET, otro fármaco de la familia de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgico, al igual que la xilacina.

Por último, Schauvliege *et al.* (2011) y Creighton *et al.* (2012) en sendos estudios recientes, nos corroboraron que nuestro diseño experimental estaba en concordancia e iba en la misma dirección que la comunidad científica. Estos autores concluyeron que una infusión de DET, a velocidad constante, en caballos anestesiados con ISO, no afecta los requisitos de ISO no afecta la duración ni la calidad de la recuperación y los cambios cardiovasculares que se originan son los típicos de los agonistas alfa-2 adrenérgicos. Por ello, y siendo uno de los criterios de elección del agente, que su uso no interfiriera en nuestra proposición, queda comprobado que el ISO no interfiere en el diseño del estudio. Añadiendo como colofón que el ISO, es el agente inhalatorio más empleado y de elección en anestesia equina desde hace muchos años tanto en Estados Unidos como Europa (Taylor y Clarke, 2007, Steffey, 2009).

6.1.2. Uso de la detomidina.

La bibliografía nos demuestra que se administra un agente agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos para producir efectos sedantes, ansiolíticos y analgésicos; efectos que se atribuyen, principalmente, a la habilidad de estos fármacos para inhibir la actividad noradrenérgica del LC en el SNC (De Sarro *et al*, 1987; Correa-Sales *et al*, 1992; Rabin *et al*, 1996).

En el caso concreto de la DET, lo que produce es una depresión del SNC mediante estimulación de los receptores adrenérgicos presinápticos alfa-2 tanto en el SNC como en el SNP (Adams, 2001; Velázquez *et al*, 2004), pero estos efectos se producen siempre y cuando su aplicación se realice en bolo, alcanzando su efecto máximo a los pocos minutos (Warner *et al*, 1992; Ramsay *et al*, 2002; Taylor y Clarke, 2007).

En équidos, la DET se puede utilizar como fármaco preanestésico (Clark y Taylor, 1986; Short, 1986; England y Clark, 1996) y/o en combinaciones anestésicas con excelentes resultados (Jöchle y Hamm, 1986; Matthews *et al*, 1991; England, 1992).

Estudios realizados por Hamm *et al*. (1995), han demostrado que el uso de la DET durante la recuperación de la anestesia en caballos, prolongan y mejoran la calidad de esta y, lo más importante, podrían prevenir las complicaciones durante dicho periodo de recuperación (Santos *et al*, 2003).

Por el contrario, sabemos que muchos efectos de la acción sedante de este fármaco, pueden permanecer más tiempo que el terapéuticamente deseado (Warner *et al*, 1992; Daunt *et al*, 1993; Ramseyer *et al*, 1998) aumentando los riesgos derivados de la propia anestesia intravenosa total. Igualmente, también ha quedado demostrado, que la DET causa una elevación sustancial pero transitoria de la tensión arterial y una bradicardia marcada, así como una ataxia dosis-dependiente (Savola, 1986; Jöchle y Hamm, 1986; Yamashita *et al*, 2000; Taylor y Clarke, 2007; Muir, 2009).

Sabemos (Muir, 2009) que repetir o aumentar la dosis de DET no siempre aumenta el grado de sedación, aunque la duración de la sedación se prolonga notablemente. Dicho esto, se ha observado, que la administración IV de dosis de 160 µg/kg de DET, produce una larga duración de su acción pero un efecto sedante similar comparado con una dosis de 20 µg/kg (Jöchle y Hamm, 1986), llegando a concluir que la importancia farmacológica y clínica de este “*efecto techo*” (“*ceiling effect*”) aún está por determinar.

Podemos resumir, que los principales efectos fisiológicos que provoca la DET, dejando de lado aquellos relacionados con el SNC, ocurren a nivel de los sistemas cardiovascular y respiratorio. Y debido a sus propiedades cardiodepresoras y arritmogénicas algunos veterinarios son reacios a su utilización (Thurmon *et al*, 1996).

En nuestra proposición, usamos la DET, por varios motivos: primero, por ser un agente con propiedades sedantes y analgésicas, con efectos clínicos que nos recuerdan a la xilacina, pero más prolongados, como bien nos recuerdan Virtanen y Macdonald (1985); segundo, porque es un potente agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos con efectos simpaticomiméticos (Hall *et al*, 2001, Hamm *et al*, 1995); tercero, porque su poder de analgesia es comparativamente mejor, incluso que el de los analgésicos opiáceos (Ramsay *et al*, 2002); cuarto, porque su farmacocinética (Birkett, 2005) nos muestra que produce una sedación profunda que alcanza su efecto máximo pocos minutos después de su administración IV (Ramsay *et al*, 2002; Taylor y Clarke, 2007) y quinto y último, porque sus efectos adversos pueden permanecer más tiempo que el terapéuticamente deseado (Ramseyer *et al*, 1998) pues su concentración en plasma en función del tiempo, es más bien larga (Salonen *et al*, 1989). Por todo ello, la posibilidad de antagonización se nos presentaba como un reto en la práctica equina (Hubbell y Muir, 2006; Di Concetto *et al*, 2007).

6.1.3. Uso del atipamezol.

Dada la presencia de esos efectos adversos, parte de la investigación en anestesiología veterinaria se ha encaminado hacia la reversión de los efectos negativos que producían los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos en el caballo (Kamerling, 1991; Luna, 1992; Kollias-Baker, 1993; Ramseyer *et al*, 1998; Schwartz y Clark, 1998) y hacia una recuperación anestésica más fiable y controlada, surgiendo la posibilidad de la antagonización y/o reversión de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Raekallio *et al*, 1990; Kamerling *et al*, 1991; Ramseyer *et al*, 1998).

Hubbell y Muir (2006) ya nos anticipan que la investigación tiende hacia métodos que reduzcan la duración de la sedación, atenúen los efectos negativos de la anestesia y hagan que el caballo vuelva a su estado de normalidad. Apareciendo entre otros antagonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos, el ATI, fármaco objeto de nuestro estudio (Virtanen *et al*, 1989; Luna *et al*, 1992; Yamashita *et al*, 1996; 2000; Pertovaara *et al*, 2005; Hubbell y Muir, 2006; Di Concetto *et al*, 2007) capaz de revertir la sedación excesiva y la ataxia causadas por sobredosis accidental (Di Concetto *et al*, 2007).

Pero, a la vez, somos conscientes, y a la evidencia de lo aportado por diferentes autores como Donaldson *et al*. (2000) o Muir *et al*. (2008) que, al provocarse una recuperación rápida en el caballo, puede producirse desorientación, cierto grado de violencia en el animal (Muir *et al*, 2008) y posibilidad de graves consecuencias significativas en la función cardiorrespiratoria (England y Clarke, 1996; Hubbell y Muir, 2009).

Si queríamos saber si efectivamente el ATI actúa de forma positiva sobre la recuperación del animal, previa administración de DET en infusión, deberíamos comprobar, los efectos que provocaría el antagonista sobre un placebo (grupo DET-SAL) en contraprestación al producto (grupo DET-ATI). Teníamos que obtener resultados objetivos y fácilmente verificables partiendo de tres ensayos diferentes, con tres productos diferentes: placebo y/o solución salina; agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos y/o DET; y antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos (ATI). En definitiva, los tres grupos de estudio, SAL-SAL, DET-SAL y DET-ATI.

Los efectos cardiovasculares que produce el ATI en caballos sedados con DET ya fueron ampliamente estudiados (Raekalio *et al*, 1990; Ramseyer *et al*, 1998; Pertovaara *et al*, 2005; Di Concetto *et al*, 2007); con la salvedad que estos se estudiaron en animales sedados mediante la administración IV de bolos de DET.

Así mismo, también se ha estudiado la capacidad que tiene el ATI para acortar la duración de la sedación y mejorar la seguridad de la DET en la recuperación anestésica del animal (Hubbell y Muir, 2006); concluyéndose que la administración en bolo único de ATI produce reversión parcial de la sedación con DET y puede ser útil para reducir dicha sedación.

En nuestro estudio faltaría un grupo, el SAL-ATI, pero su creación, que a priori, podría sernos útil para nuestra proposición. Si nos detenemos en el planteamiento original de nuestra tesis, dicho grupo no tendría cabida porque:

Primero, si lo que planteamos en nuestra proposición es la posibilidad de paliar los efectos adversos que una droga origina tras su aplicación en un periodo concreto, el mero hecho de no utilizar dicha droga (DET) excluye por sí mismo el uso de su antagonista.

Segundo, la bibliografía científica hasta la fecha no incluye por si solo al ATI como una droga que se utilice en caballos con otra finalidad médica que no sea la reversión de los efectos de los receptores presinápticos alfa-2 adrenérgicos, no existiendo hasta la fecha ningún estudio en caballos, que describa la administración de un antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, sin administrar antes un agonista de los mismos. En medicina humana tiene otras aplicaciones, que a día de hoy no son de aplicación en veterinaria (Olanow y Tatton, 1999; Gesi *et al*, 2000; Velázquez *et al*, 2004).

Tercero, la infusión de una solución salina durante 15 minutos antes de la administración del ATI, se hace inviable dado que, en trabajos previos realizados por nuestro propio grupo, se observó que el decúbito esternal después del mantenimiento con ISO en el grupo control se producía a los 7,7 minutos (Santos *et al*. 2003).

6.1.4. Dosis y administración.

Las dosis y vías de administración utilizadas en nuestro estudio se basan en la bibliografía descrita hasta el momento. El bolo IV de DET de 10 µg/kg en un periodo de tiempo de 1 minuto, es ligeramente inferior a la utilizada como bolo único por otros autores que utilizaron dosis de 20 µg/kg (Jöchle y Hamm, 1986; Hubbell y Muir, 2006), 20, 80 y 160 µg/kg (Short *et al*, 1986) o dosis de 20 y 40 µg/kg (Warner *et al*, 1991; Yamashita *et al*, 2000); sin embargo, coincide con la de otros autores (Yamashita *et al*, 2000; Taylor y Clarke, 2007; Muir *et al*, 2008).

La dosis utilizada en infusión continua IV de 0,18 µg/kg/min de DET durante 15 minutos, coincide con las utilizadas por Warner *et al*. (1992) y Daunt *et al*. (1993), con la intención de poder llegar a explicar la importancia farmacológica y clínica del “efecto techo” (“ceiling effect”) citado por Muir (2009).

Este modo de administración continua para obtener sedación, está previamente descrito en la bibliografía; así Daunt *et al*. (1993) estudiaron las repuestas cardiopulmonares y el comportamiento de los caballos en estación y no en decúbito como nuestro estudio; por lo cual difiere el método, no obstante, los resultados y las conclusiones que obtuvieron fueron muy clarificadores y nos son muy válidas para nuestra discusión.

Por otro lado, tenemos los estudios de Warner *et al*. (1992) que también utilizaron una infusión continua de DET. En este caso con el animal anestesiado con halotano y los fines con el que se utilizó la DET no eran para comprobar la recuperación anestésica, sino para verificar los cambios hemodinámicos que se producían durante una cirugía con o sin el uso de esta droga. No obstante y, como en el caso de Daunt *et al*. (1993), las conclusiones obtenidas, pese a que el método es diferente al nuestro, nos son muy válidas y las podremos confrontar a lo largo de nuestra argumentación.

Estudios posteriores, como los de Clarke *et al*. (1999) también utilizaron en su diseño la infusión continua de un agonista alfa-2, la medetomidina, y no DET como en nuestro estudio, con la finalidad de estudiar la farmacocinética de la primera tras obtener unos niveles constantes de sedación en los animales y su posterior reversión con ATI.

La infusión continua de medetomidina fue ampliamente utilizada por Bettschart-Wolfensberger *et al.* (2001, 2003 y 2011) para comprobar los efectos cardiopulmonares de la anestesia total intravenosa y su posterior recuperación, pero siempre asociada a otro anestésico intravenoso no acumulativo, como es el caso del propofol, que tiene un uso muy difundido en humanos y en pequeños animales (Taylor y Clarke, 2007).

Sobre la biodisponibilidad de la DET tras su administración en bolo único vía IV e IM, hemos comprobado en la literatura científica que había diferencias. Podemos comparar la concentración de la droga en el plasma en función del tiempo de acción tras su administración; siendo para Salonen *et al.* (1989) prácticamente completa en ambas formas de administración, en contraposición a los datos obtenidos por Grimsrud *et al.* (2009) y Mama *et al.* (2009) los cuales nos sugieren que, a día de hoy no está bien descrito este proceso, faltando información relativa a la concentración plasmática de estos tras su administración, bien vía IV o IM. Esto nos limita la capacidad de poder correlacionar la concentración del fármaco con el efecto que proporciona (sedación, relajación muscular y analgesia en los caballos).

No obstante y para dirimir diferencias, la farmacocinética de la DET nos muestra que, al igual que cualquier otro tipo de agonista alfa-2 adrenérgico va a provocar una sedación profunda que alcanza su efecto máximo a los pocos minutos tras su administración IV y la hacen adecuada para un uso prolongado en infusión, como parte de la técnica anestesia endovenosa en caballos (Bettschart-Wolfensberger *et al.*, 1999; 1999a).

Por otro lado, la dosis de ATI utilizada en nuestra experiencia, la obtuvimos comparando los resultados alcanzados en otras investigaciones. Así teníamos a Raekalio *et al.* (1990) que administraron una dosis de ATI de 0,1 µg/kg vía IV, 15 minutos después de la DET (a una dosis de 0,02 µg/Kg vía IV); Kamerling *et al.* (1991) usaron una dosis de ATI, entre 0,2 y 0,4 µg/Kg vía IV, en un plazo de 30 minutos después de la DET (0,04 µg/Kg, vía IV); Ramseyer *et al.* (1998) los cuales utilizaron unas dosis de ATI de 0,06-0,2 µg/Kg vía IV, 15 minutos después de DET (0,01-0,2 µg/Kg, vía IV); Buchner *et al.* (1999) emplearon una pequeña dosis de ATI, 0,1 µg/Kg, vía IV para revertir pequeñas dosis de DET (0,01µg/Kg, vía IV); Di Concetto *et al.* (2007) propusieron una dosis inicial de 3,65 µg/Kg y una última dosis total de 3,9 µg/Kg de ATI mayor que de DET.

La forma de administración también se nos planteaba como un tema de discusión interesante pues a priori, la mayoría de los estudios hasta la fecha, se planteaban mediante la administración IV en bolo único de DET y su posterior reversión con ATI, también IV en bolo único (England *et al*, 1992; Hamm *et al*, 1995; England y Clarke, 1996; Yamashita *et al*, 2000; Muir *et al*, 2008; Santos *et al*, 2003; Hubbell y Muir 2006). Y sobre la vía de administración IV o IM, ya hemos discutido en párrafos anteriores y según Grimsrud *et al*. (2009) y Mama *et al*. (2009) falta información relativa a la concentración plasmática de estos tras su administración, bien vía IV o IM.

Repetir o aumentar la dosis de DET no aumenta el grado de sedación en todos los caballos, aunque la duración de la misma prolonga notablemente (Muir, 2009). Luego los efectos negativos que se observan tras la administración en bolo, perduran en el tiempo (Jöchle y Hamm, 1986), pero no podríamos saber si este “*efecto techo*”, se provocaba también mediante la infusión continua.

Por otro lado, Hubbell y Muir (2006) estudiaron la capacidad de acortar la duración de la sedación revertiéndola con ATI, con la hipótesis de que tal efecto mejoraría la seguridad y la utilidad de la DET, concluyendo que el ATI produce una reversión parcial de la sedación y puede ser útil para reducir la sedación. Pero a diferencia de nuestro estudio, en el que utilizamos una infusión continua de DET, estos autores utilizaron diferentes dosis de DET en bolo. Administración que coincide con los estudios realizados con anterioridad por otros autores (RaeKallio *et al*, 1990; Kamerling *et al*, 1991; Luna *et al*, 1992; Ramseyer *et al*, 1998).

6.2. Discusión de los resultados.

A partir de los datos obtenidos mediante nuestro diseño experimental, vamos a discutir nuestra proposición, haciendo hincapié en dos hechos para nosotros primordiales: la aplicación en infusión de la DET durante el periodo de recuperación postanestésica y la reversión de la DET con ATI, con la finalidad de evitar los efectos negativos colaterales que se han descrito y comprobar si la recuperación anestésica es de mejor calidad.

Procedemos a la discusión de nuestros resultados haciendo en primer lugar la discusión de los parámetros cardiovasculares y respiratorios, para terminar discutiendo la recuperación anestésica.

6.2.1. Parámetros cardiovasculares.

Siguiendo lo descrito por la bibliografía científica y basándonos en los datos recopilados a lo largo de esta tesis, ¿qué nos encontramos cuando se aplica un agonista alfa-2 adrenérgico?

Sabemos que los agonistas alfa-2 adrenérgicos, y en concreto la DET, causan bradicardia, disminución del gasto cardíaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales (Doherty y Valverde, 2006). Estas situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (Paddleford, 1999) consecuencia de la activación postsináptica de los receptores alfa-2 situados en la musculatura vascular lisa desarrollando vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Scheinin y Macdonald, 1989; Austran de Morais y Muir, 1995).

Dicho esto, ¿qué conclusiones nos arrojan los datos obtenidos?

Frecuencia cardíaca.- Los animales pertenecientes al grupo SAL-SAL fueron extubados prematuramente y por ello debemos comentar que los tiempos a partir del minuto 10 de la experiencia no se pudieron monitorizar por que los animales se recuperaron excitados y actuaron de forma rápida y violenta, con peligro para los investigadores y operarios. Todo ello coincidiendo con estudios previos (Santos *et al*, 2003).

Por otra parte, la FC sólo disminuye con respecto al valor basal, en los grupos de estudio en los que participa la DET, es decir en el grupo DET-SAL y DET-ATI; y sólo en el grupo DET-SAL, esta disminución se prolongó hasta los 10 minutos de la reversión.

Clarke y Taylor (1986) demostraron que la DET induce a una bradicardia dosis dependiente, llegando incluso a unos valores de 20-22 latidos/min, seguido posteriormente a una normalización de la FC en 15-20 min. En nuestros grupos de estudio, la bradicardia no llegó a esos valores tan bajos, alcanzando la mayor disminución a los 10 min. de la infusión, datos que coinciden con los obtenidos por Santos *et al.* (2003).

Así mismo, en nuestros grupos, la bradicardia se manifestó a los 5 min. de su aplicación, coincidiendo con otros estudios previos (Sarazan *et al.*, 1989; Leblanc, 1991; Warner *et al.*, 1991; Hamm *et al.*, 1995).

Nuestro diseño experimental, difiere de los hasta la fecha realizados, pues en unos casos se usan otros agonistas alfa-2, otros anestésicos volátiles u otra forma de administración diferente a la nuestra (Bettschart-Wolfensberger *et al.*, 1999; 1999a; 2001; 2003; 2011; Warner *et al.*, 1992).

La forma de administración se sabe que influye en la farmacocinética de la droga, siendo estos fenómenos más marcados con la administración IV que con la IM (Greene y Thurmon, 1988; Sarazan *et al.*, 1989).

A pesar de las diferencias reseñadas, se evidenció una bradicardia similar a los datos aportados por otros autores tras su administración IV en bolo (Gasthuys *et al.*, 1990; England *et al.*, 1992). Más recientemente, Santos *et al.* (2003), demostraron que, una dosis de DET diez veces menor (2 µg/Kg) que la utilizada en los estudios de England *et al.* (1992), provocaban un grado similar de bradicardia, bradicardia que persistía durante 5 minutos. Esta disminución de la FC coincide con nuestros estudios, con la salvedad que nosotros utilizamos una infusión continua de DET frente al bolo.

La administración de una infusión continua IV de DET produce los mismos efectos sobre la FC que los observados en nuestro estudio (Schauvliege *et al.*, 2011; Creighton *et al.*, 2012).

Con esto queda patente que, la intensidad y duración de sus efectos pueden controlarse con mayor facilidad variando la dosis (Jöchle y Hamm, 1986; Short *et al*, 1986; Sarazan *et al*, 1989; Muir, 1991; Daunt *et al*, 1993), produciéndose en todos los casos una ligera bradicardia dependiente de la misma (Jöchle y Hamm, 1986; Hamm *et al*, 1995).

El motivo de esta disminución de la FC nos lo explica Hayashi y Maze (1993), basándose en la farmacocinética de la droga. La DET produce una depresión del SNC y SNP mediante estimulación de los receptores adrenérgicos presinápticos alfa-2, provocando la reducción en la liberación de NA a nivel central y periférico; y dando como resultado neto una disminución de las salidas simpáticas del SNC y una disminución de las catecolaminas circulantes y de otras hormonas relacionadas con el estrés. Los receptores adrenérgicos forman parte del SNS y median sobre las diferentes acciones de las catecolaminas endógenas (Adams, 2001). Se ha demostrado que la DET en caballos reduce los niveles de estas (Raekalio *et al*, 1991), y por tanto, al no existir estimulación alfa, la FC disminuye.

Básicamente, lo que provoca esta respuesta, es la mediación inicial producida por los barorreceptores, por la vasoconstricción periférica y por activación parcial o completa de receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos, los cuales van a ser los responsables de la constricción arteriolar (Sarazan *et al*, 1989). La reducción de la FC es debida a la disminución de la liberación de neurotransmisores a nivel simpático del SNC y al aumento de la actividad parasimpática (Muir *et al*, 2008).

Como la bradicardia está considerada un efecto adverso de la DET (Short *et al*, 1986; Sarazan *et al*, 1989; Gasthuys *et al*, 1990; Daunt *et al*, 1993; England y Clarke, 1996; Thurmon *et al*, 1996; Muir, 1991, 2001), queda comprobado en nuestro estudio que este efecto adverso aparece en los grupos en donde participa dicha droga.

Si este efecto adverso que provoca la DET lo quisiésemos evitar tendríamos que revertir su acción con un antagonista, el ATI; el cual como sabemos revierte rápidamente la sedación/anestesia inducida por los alfa-2 adrenérgicos (Ramseyer, 1998; Virtanen *et al*, 1989; Hubbell y Muir, 2006). Teníamos para comprobar y comparar los efectos sobre la FC, un grupo creado "*ad hoc*", el grupo DET-ATI.

Sabíamos por estudios anteriores, que la eficacia de la antagonización depende de la dosis de los sedantes, del propio antagonista y del momento de la administración del mismo (Hubbell y Muir, 2006; Di Concetto *et al*, 2007).

En el momento en el que nosotros administramos el bolo de ATI para provocar la reversión en el caballo, la FC experimenta un aumento estadísticamente significativo a los 2 minutos de la misma con respecto: al momento basal, al momento inmediatamente anterior a la reversión y a los 2 minutos de la reversión del grupo DET-SAL.

Raekalio *et al*. (1992) demostraron que el ATI administrado a una dosis de 0,1 µg/kg vía IV, 15 minutos después de la DET (0,2 µg/Kg vía IV), reduce transitoriamente los efectos cardiovasculares y sedantes de la misma. Este aumento de la FC, por encima de los niveles basales, se justifica por la especificidad alta del ATI por los receptores alfa-2 adrenérgicos (Virtanen *et al*, 1989), en concreto por los receptores alfa-2 D del SNC (Schwartz y Clark, 1998); confirmándose los estudios de Pertovara *et al*. (2005) que concluyen que el ATI tiene afinidad insignificante para los receptores 5-HT1A (serotoninérgicos) y otros sitios de unión.

Comparando los datos obtenidos de la FC entre los grupos DET-SAL y DET-ATI podemos concluir que la administración de un bolo de ATI, revierte la bradicardia provocada por la DET en un tiempo asumible (2 minutos) y que estos datos se explican por la capacidad que tiene el ATI para provocar la reversión parcial de la sedación cuando se administra en bolo único y a las dosis referidas.

En este punto de la discusión, debemos evidenciar que, se han realizado estudios, similares al nuestro, pero con otros agonistas alfa-2, como la medetomidina (Yamashita *et al*, 1996; Bettschart-Wolfensberger *et al*, 1999, 1999a; 2011) o la xilacina (Luna *et al*, 1992) y revertiendo sus efectos con ATI, obteniéndose valores similares a los nuestros respecto a la FC.

Presiones arteriales.- Toda la literatura científica acerca de los agonistas alfa-2, y en concreto de la DET, nos describe que, tras la administración del fármaco, se produce una pequeña elevación de la presión arterial que después se reduce, hasta niveles inferiores a los valores basales (Muir *et al*, 2008).

Siguiendo un orden cronológico, Klein y Sherman (1977) atribuyeron esta hipertensión transitoria a la estimulación por parte de los agonistas, de los receptores alfa-1 y alfa-2 en el músculo liso vascular, dando lugar a la contracción arterial y venosa, y por tanto, a un aumento de la presión venosa central.

Posteriormente, Sarazan *et al.* (1989), descubrieron que los responsables de la constricción capilar estaban mediados inicialmente por barorreceptores, por la vasoconstricción periférica y por activación parcial o completa de receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos.

Finalmente, Link *et al.* (1996), estudiando en concreto la DET, concluyeron que, a dosis altas, se produce una hipertensión transitoria, siendo los receptores adrenérgicos del subtipo alfa-2B, que se encuentran en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, los responsables de dicha acción.

Estas situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal, como consecuencia de la activación postsináptica de los receptores alfa-2 situados en la musculatura vascular lisa, lo cual desarrolla una vasoconstricción periférica y un aumento de la presión arterial, que es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Scheinin y Macdonald, 1989; Austran de Morais y Muir, 1995). Esta hipertensión, se debe al efecto estimulante de los adrenorreceptores alfa-1 y alfa-2 que se encuentran en el músculo liso vascular (Muir, 2009).

Siguiendo la farmacocinética de la DET, a esta primera fase de hipertensión transitoria (England y Clarke, 1996), le sigue una fase de disminución más prolongada, disminución que rara vez es por debajo del 20% de los valores basales y que se normaliza a los 15-20 min. aproximadamente (Clarke y Taylor, 1986; Short *et al.*, 1986; Daunt *et al.*, 1993; Thurmon *et al.*, 1996).

Esta disminución paulatina de las presiones arteriales hasta niveles inferiores a los valores basales ha sido achacada a la disminución en la liberación de NA en las terminaciones nerviosas simpáticas (Riebold, 1990); y posteriormente atribuida a la estimulación vagal y a los efectos persistentes sobre los receptores alfa-2B en el SNC (Short *et al.* 1990; Leblanc, 1991; Wagner *et al.*, 1991; Clarke *et al.*, 1991; England y Clarke, 1996).

Las presiones arteriales en los tres grupos experimentaron un aumento respecto al momento basal, aunque se observan unos valores mayores en el grupo SAL-SAL con respecto a los grupos DET-SAL y DET-ATI. Los datos del grupo DET-SAL y DET-ATI (este hasta el momento de la reversión) nos confirman los datos aportados por Dyke (1993), el cual determinó que la DET provoca unos cambios cardiorrespiratorios que desaparecen en 1-2 horas y que dichos cambios dependen de la dosis o la administración repetida de la droga. En nuestro estudio las dosis son mantenidas durante 15 minutos y la hipertensión es similar a la ya descrita por otros autores (Savola, 1986; Sarazan *et al*, 1989; Hamm *et al*, 1995; England y Clarke, 1996).

Esta fase de hipertensión que obtenemos nosotros, difiere sustancialmente de lo descrito por otros autores. Así, estudios realizados por Clarke y Taylor (1986) y Santos *et al*. (2003) nos hablan de una hipertensión transitoria que se explicaría debido a la acción que ejerce dicha droga, como cualquier otro agonista alfa-2 sobre los receptores alfa-2 (Adams, 2001). Debemos hacer hincapié en que esta hipertensión transitoria está descrita siempre y cuando la administración sea en bolo único.

Por el contrario, en nuestro estudio, se observa que hay un aumento de las presiones a lo largo de los 15 minutos que dura la infusión continua; hecho que nos permite mantener nuestra proposición. La dosis dependencia del fármaco en el tiempo, es la causante de la hipertensión transitoria (Dyke, 1993), datos que coinciden con los de Daunt *et al*. (1993), los cuales evidenciaron un aumento de las presiones arteriales tras la infusión continúa de DET mediante el uso de un perfusor automático controlado por ordenador.

Estudios realizados por Cruz *et al*. (2004), Schauvliege *et al*. (2011) y Creighton *et al*. (2012) demostraron que la infusión continua producía los típicos efectos cardiovasculares de los agonistas alfa-2. Estos datos si difieren de los nuestros, pues en nuestro caso se produce una hipertensión arterial mantenida y no transitoria, como sería de esperar; sin embargo, y debido a los efectos estimulantes dosis dependientes centrales de esta droga, lo que se origina es un aumento de la resistencia vascular periférica y por tanto de la presión arterial.

Por otra parte, se sabe, como ya señalaron en su momento otros autores (Greene y Thurmon 1988; Sarazan *et al*, 1989; Thurmon *et al*, 1996; Muir, 2009), que esta fase de hipertensión es más marcada, si se procede a la administración del fármaco vía IV, frente a otra vía (Jöchle y Hamm, 1986; Daunt *et al*, 1993; Yamashita *et al*, 2000).

En los grupos DET-SAL y DET-ATI, durante la fase de infusión continua, lo que se origina es una elevación continua y mantenida de las presiones arteriales, por el efecto estimulante de los adrenorreceptores alfa-1 y alfa-2. Si la administración de la DET se hubiera hecho en bolo, lo que ocurriría a continuación sería una disminución paulatina de las presiones arteriales hasta niveles inferiores a los valores basales (Short *et al*, 1990; Leblanc, 1991; Wagner *et al*, 1991; Santos *et al*, 2003), debido a la disminución de NA en las terminaciones nerviosas simpáticas (Garner *et al*, 1971; Riebold, 1990).

Sabemos que dependiendo de la dosis de droga usada y del modo de administración del fármaco (Jöchle y Hamm, 1986; Daunt *et al*, 1993; Yamashita *et al*, 2000) los efectos cardiopulmonares varían, obteniendo unos resultados de presiones arteriales que nos hacen sospechar que, con la administración de DET en infusión continua, se evitaría la fase de hipotensión posterior a la hipertensión transitoria generada por los agonistas alfa-2 adrenérgicos administrados IV en bolo. Este fenómeno se explicaría y/o se debería a la estimulación vagal y a los efectos persistentes y continuos sobre los receptores alfa-2 en el SNC de la DET (Short *et al*, 1990; Leblanc, 1991; Wagner *et al*, 1991; Clarke *et al*, 1991; Taylor y Clarke, 2007).

Siguiendo las pautas marcadas por nuestro diseño experimental, pasamos a discutir los resultados obtenidos tras la administración del antagonista y provocar la reversión de la sedación. El grupo DET-ATI, experimentó una reducción de las presiones arteriales a los 2 minutos de la reversión con ATI, disminución que dura escasamente 5 minutos, para posteriormente tomar valores similares al grupo DET-SAL.

Estudios para evaluar la utilidad del ATI como agente que revierte los efectos de los agonistas alfa-2, confirman que este reduce las presiones arteriales tanto frente a la xilacina (Luna *et al*, 1992) como frente a la medetomidina (Yamashita *et al*, 1994). Si comparamos la droga que usamos en nuestra tesis, la DET, con otros agonistas, tenemos que frente a la xilacina, la DET presenta una mayor especificidad sobre los receptores alfa-2, siendo su ratio de selectividad alfa-2/alfa-1 de 260/1 (Virtanen y Macdonald, 1985; Lukasik, 1999) y frente a la medetomidina un ratio de selectividad alfa-2/alfa-1 de 1620/1 (Virtanen, 1989). Por otro lado, estudios realizados por Schwartz y Clark (1998) acerca de los receptores de unión, indican que el ATI tiene una mayor afinidad por los receptores alfa-2 adrenérgicos, siendo su ratio de selectividad alfa-2/alfa-1 elevadísimo, situándose en 8526/1 (Cullen, 1996).

Raekallio *et al*. (1990) ya observaron que, administrando ATI tras 15 minutos de haber administrado DET en bolo, se revertían transitoriamente los efectos cardiovasculares y sedativos provocados por esta. Sin embargo, Kamerling *et al*. (1991) con dosis más altas de ATI, tras 30 minutos de haber administrado DET, observaron que no se producían los mismos efectos antagónicos. Nuestros datos se asemejan por tanto a los obtenidos por Raekallio *et al*. (1990).

En otros estudios controlados, se observó que el ATI administrado tras 15 minutos de haber puesto DET producía un efecto hipotensor entre 6 y 10 minutos (Ramseyer *et al*, 1998) a diferencia de nuestro estudio, en el que los efectos sobre dichos parámetros se mostraron a los 2 minutos, diferencia que seguramente se deba a la diferencia de dosis existente entre ambos estudios. Los mismos estudios mostraron que los caballos presentaban transitoriamente una reacción exagerada a los estímulos externos cuando se utilizaron dosis más altas de ATI (Ramseyer *et al*, 1998).

La disminución que se observa en las presiones en el grupo DET-ATI, viene explicada por la farmacocinética del ATI. Como se sabe, al ser una droga de baja base lipídica, su absorción, tras administrarse vía IM es rápida, alcanzando los niveles plasmáticos máximos aproximadamente a los 10 minutos tras su administración (Birkett, 2005).

Siguiendo esta línea argumental, posiblemente la disminución en las presiones arteriales que se produjeron a los 2 minutos de la reversión en el grupo DET-ATI, sean debidas a que el ATI, al ser un potente antagonista de los receptores pre y postsinápticos alfa-2 adrenérgicos, con un pico de acción rápido y capaz de antagonizar los efectos tanto cerebrales como periféricos de los agonistas de dichos receptores (Virtanen, 1989; Pertovaara *et al*, 2005), lo que provoca es que, los receptores adrenérgicos, que forman parte del SNS y cuyo neurotransmisor principal es la NA (Adams, 2001), vuelvan a actuar sobre los receptores alfa-2D (Lemke, 2004).

Por otra parte, si nosotros efectuamos la administración vía IV, los niveles plasmáticos lógicamente se alcanzan antes (Adams, 2001), como demostró Virtanen (1989), antagonizando los efectos sedantes y analgésicos de la DET a los 5-15 minutos de su administración. La eficacia del antagonismo depende tanto de la dosis de los sedantes, como del momento de la administración del antagonista (Hubbell y Muir, 2006). Factores ambos, que conviene recordar, para explicar los datos obtenidos en nuestro grupo DET-ATI.

Hubbel y Muir (2006) concluyeron en su estudio que la administración de un bolo único de ATI produce una reversión parcial de la sedación con DET y puede ser útil para reducir los efectos de la DET; además, dosis más altas de ATI podrían producir una reversión más completa, pero el efecto no puede ser sostenido. Se necesitarían más estudios para evaluar los efectos de la administración repetida o, potencialmente, la infusión de antagonistas para ver si es un efecto completo, sostenido y deseado.

6.2.2. Parámetros respiratorios.

Continuando con el mismo esquema, ¿qué nos encontramos en el sistema respiratorio cuando se aplica un agonista alfa-2?

Sabemos que los principales efectos que produce la DET, dejando de lado aquellos relacionados con el SNC, ocurren a nivel de los sistemas cardiovascular y respiratorio (Thurmon *et al*, 1996).

Sobre el sistema respiratorio origina, tras su administración, una depresión de los centros respiratorios a nivel central, reduciendo la sensibilidad del centro respiratorio y elevando el umbral ante los aumentos de la PaCO₂; así mismo reducen el volumen respiratorio y la FR, originando un descenso global del volumen minuto cuando se administran en dosis altas por vía IV (Doherty y Valverde, 2006; Muir *et al*, 2008). Esta depresión respiratoria grave conlleva una acidosis respiratoria (England y Clarke, 1996).

El objetivo de la respiración es mantener en la sangre la cantidad de CO₂, O₂ e ión hidrógenos adecuados, y los cambios en la presión de estos gases o en el pH pueden producir variaciones en la ventilación. Tanto el aumento de la PaCO₂ como la disminución del pH arterial, debido a cualquier causa que produzca acidosis, ocasionan un notable aumento de la ventilación para eliminar más CO₂ y así normalizar la acidez del medio interno. La ventilación también aumenta cuando hay una disminución de la PaO₂.

Debemos conocer que, hay determinadas zonas del árbol arterial donde se encuentran localizados los receptores sensibles a los cambios de las presiones de los gases o del pH. Estas zonas, localizadas en el cayado de la aorta y en la bifurcación de las carótidas, están tapizadas por células inervadas por el sistema nervioso vegetativo y se las denominan quimiorreceptores del seno carotideo y del arco aórtico. Estos quimiorreceptores son activados por distintos estímulos y responden al descenso de la PaO₂, aumento de la PaCO₂ o a la disminución del pH, produciendo aumento de la ventilación (Adams, 2001; Birkett, 2005).

Por otra parte hay quimiorreceptores centrales, localizados en la médula espinal, que se estimulan y procuran un aumento de la ventilación por el descenso del pH del líquido cefalorraquídeo (reflejo del pH del plasma), pero no por el descenso de la PaO_2 . Los iones hidrógeno no pueden atravesar la barrera hematoencefálica ni pasar de la sangre al líquido cefalorraquídeo, por lo que es probable que el mecanismo de activación comience con el paso previo del CO_2 desde la sangre al líquido cefalorraquídeo o al líquido intersticial del centro respiratorio, produciendo así un cambio de pH. El efecto es más rápido y, cuantitativamente, mayor en el caso de un aumento de la PaCO_2 que de una disminución del pH (Fuentes, 1998).

Según Dyke (1993), la alteración de la función respiratoria conlleva una inadecuada oxigenación de la sangre, con valores de las PaO_2 en sangre arterial disminuidos (hipoxemia), acompañada en algunos casos de una retención del CO_2 , con valores de la PaCO_2 aumentados (hipercapnia). Por ello, cuando hay hipoventilación, siempre se produce hipercapnia ya que existe una relación inversamente proporcional entre la PaCO_2 y la ventilación pulmonar.

Para terminar este apartado, debemos aclarar que diferentes autores, han concluido que la DET induce una depresión de los centros respiratorios, lo que genera una reducción de la FR, sin alterar el pH, PaO_2 o PaCO_2 (Klide *et al*, 1975; Hall *et al*, 2001), quedando demostrado que estos cambios respiratorios, son transitorios (desaparecen en 1-2 horas) y dependen de la dosis (Dyke, 1993; Hamm *et al*, 1995).

Además, debemos tener en cuenta la metodología utilizada pues los parámetros respiratorios están influidos en gran medida por la ventilación mecánica, y los valores basales registrados no son cuantificables para compararlos con los momentos posteriores, por lo que es mejor la comparación frente al grupo SAL-SAL.

Frecuencia respiratoria.- La FR experimentó, en todos los grupos, un aumento estadísticamente significativa a los 2 minutos de la infusión con respecto al momento basal, aumento que se prolongó hasta el final de la misma; sin embargo, y como comentamos anteriormente, no es comparable teniendo en cuenta la metodología utilizada. No obstante, este aumento fue estadísticamente superior en el grupo SAL-SAL comparado con los grupos a los que se administró DET durante el periodo de infusión continua.

A tenor de los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos discutir las diferencias que se aprecian con los diferentes autores fundamentándolas en base a su farmacocinética y al método empleado para la realización de nuestra tesis.

Los efectos depresores respiratorios, producidos por la DET en caballos han sido ampliamente documentados en toda la bibliografía científica (Short *et al*, 1986; Jöchle y Hamm, 1986; Wagner *et al*, 1991; Daunt *et al*, 1993; England y Clarke, 1996; Yamashita *et al*, 2000).

Tras la administración de la DET, el patrón respiratorio cambia dramáticamente, observándose un periodo de apnea de unos 30 segundos, seguido por 3 a 8 movimientos respiratorios. A diferentes dosis en bolo, se ha obtenido siempre una reducción significativa de la FR (Jöchle y Hamm, 1986; Savola, 1986; Short *et al*, 1986; Wagner *et al*, 1991; Clarke, 1996; Yamashita *et al*, 2000; Nyman *et al*, 2009).

Autores como Lavoie *et al*. (1996) obtuvieron también cambios significativos en la FR, pero en este caso, la DET iba en combinación con butorfanol; por el contrario Nyman *et al*. (2009), también combinando DET y butorfanol, comprobaron que la FR no aumentaba. Posiblemente esta disparidad en los resultados se puede explicar en el método utilizado. Así, en el primer caso, se administraron las drogas en combinación y en el segundo, primero se administró la DET y posteriormente el butorfanol.

En el grupo SAL-SAL, la FR aumentó en comparación con el momento basal como consecuencia de la excitación generada durante la recuperación anestésica y al compromiso de la función ventilatoria durante el periodo de decúbito lateral una vez realizada la desconexión de la ventilación mecánica, mostrando un aumento estadísticamente significativo en comparación con aquellos a los cuales se les administró el agonista alfa-2, es decir la DET. Similares resultados han sido observados tras la extubación en otros estudios realizados en caballos (Raekallio *et al*, 1992; Whitehair *et al*, 1993; Santos *et al*, 2003; Hubbell y Muir, 2006).

La transitoriedad en la depresión respiratoria a la que hacen referencia diferentes autores (Raekallio *et al*, 1990; Daunt *et al*, 1993; Yamashita *et al*, 2000; Schauvliege *et al*, 2011; Creighton *et al*, 2012) siempre es presentada como dosis-dependiente, y tiene una duración en el tiempo que va de más a menos, llegando a desaparecer. En nuestro estudio, la FR en los grupos DET-SAL y DET-ATI, es inferior al grupo SAL-SAL desde el minuto 10 de la infusión hasta el final de la misma, lo que se explicaría por la constante actuación dependiente de la dosis de la DET sobre el SNC (Savola, 1986; Dyke, 1993).

Siguiendo las pautas marcadas por nuestro diseño experimental, pasamos a discutir los resultados obtenidos tras la administración del antagonista y provocar la reversión de la sedación.

Se observa que los grupos DET-SAL y DET-ATI sufren una disminución progresiva de la FR una vez finalizada la infusión de DET. A medida que el periodo de excitación va desapareciendo y la función ventilatoria se estabiliza, se observa que esta disminución es más manifiesta en el minuto 2 de la reversión en el grupo DET-ATI. Con respecto a esta conclusión, Di Concetto *et al*. (2007) pudieron comprobar "*in situ*" a propósito de un caso (un poni con sobredosis accidental de DET), como se restablecían las constantes cardiorrespiratorias tras la administración inmediata del ATI.

El ATI está descrito como un potente antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con un pico de acción rápido y capaz de antagonizar los efectos tanto cerebrales como periféricos de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Virtanen, 1989; Virtanen *et al*, 1989; Pertovaara *et al*, 2005; Hubbell y Muir, 2006; Di Concetto *et al*, 2007). Para conocer el mecanismo de acción con mas concreción, Schwartz y Clark (1998) nos describen al ATI como el antagonista más específico de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con una afinidad por los receptores alfa-2D del SNC (sugerido para ser responsable de la sedación) aproximadamente 100 veces mayor que el de la tolazolina o yohimbina (Haapalinna *et al*, 1997; Lemke, 2004). La NA, principal neurotransmisor del SNS, podría volver a actuar sobre los receptores adrenérgicos alfa-2D (Lemke, 2004).

Tras el breve momento de depresión respiratoria que se origina después de la administración del ATI, observamos que la FR tiende ligeramente a aumentar hacia los 5 minutos de la reversión, equilibrándose con los valores del grupo DET-SAL. Estos datos obtenidos son más coincidentes con otros estudios en los que se aplicaba el ATI para antagonizar la DET (Ramseyer *et al*, 1998; Hubbell y Muir, 2006) o para revertir los efectos de la xilacina (Luna *et al*, 1992). En sendos casos no se observaban diferencias significativas con respecto a la FR (Luna *et al*, 1992).

El ATI es una droga de baja base lipídica. Su absorción tras administrarse vía IM, es rápida alcanzando los niveles plasmáticos máximos aproximadamente a los 10 minutos tras su administración (Birkett, 2005). Si la administración se realiza vía IV, los niveles plasmáticos son lógicamente alcanzados antes (Virtanen, 1989), lo que podría provocar de forma inmediata una ligera hipoventilación.

Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.- La PaO_2 experimentó una disminución estadísticamente significativa con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión, y se prolongó hasta el final del estudio. Igual que en el caso de la FR, debemos tener en cuenta la metodología utilizada pues los parámetros respiratorios están influenciados, en gran medida, por la ventilación mecánica y el uso, durante el procedimiento anestésico, de una fracción inspirada de oxígeno del 100%. Por tanto, los valores basales registrados no son cuantificables para compararlos con los momentos posteriores, por lo que es mejor la comparación frente al grupo SAL-SAL.

Tal y como se explicó en la introducción, la anestesia general y el decúbito disminuyen de manera marcada la eficiencia del intercambio gaseoso en los caballos (Taylor y Clarke, 2007; Hui Chu Lin, 2006). El deterioro de la oxigenación se caracteriza por la presencia de una PaO_2 por debajo de la PAO_2 (Weaver, 1968; Hall *et al*, 1968; Gillespie *et al*, 1969; Hall, 1971; Mitchell y Littejohn, 1974; Steffey *et al*, 1977). Según Dyke (1993), la alteración de la función respiratoria conlleva una inadecuada oxigenación de la sangre, con valores de la PaO_2 disminuida. Esta magnitud bioquímica, la PaO_2 , sabemos que es la que primero y con más frecuencia se altera en los trastornos de la función respiratoria debido a la limitada capacidad de difusión alveolar que tiene el O_2 (Fuentes *et al*, 1998). Ante la hipoxemia, lo normal es que el organismo desarrolle un aumento de la FR y/o del volumen corriente como mecanismo lógico de defensa (Doherty y Valverde, 2006).

Nuestros datos coinciden con los aportados por otros autores en cuanto a que los caballos que respiran altas concentraciones de O₂ (90%) durante la anestesia inhalatoria, deberían tener una PaO₂ de 500-600 mmHg; sin embargo, bajo condiciones clínicas, muchos caballos tienen valores bastantes más bajos, llegando incluso a valores inferiores (150 mmHg) (Weaver, 1968; Brownlow *et al*, 1985; Hogdson *et al*, 1986).

La DET produce un descenso de la PaO₂ coincidente con el mayor grado de sedación y analgesia clínica (Short *et al*, 1986; Wagner *et al*, 1991; Yamashita *et al*, 2000), siendo el efecto dependiente de la dosis administrada (Jöchle y Hamm, 1986; Hamm *et al*, 1995). Este efecto también ha sido observado cuando la DET se administra junto con butorfanol (Lavoie *et al*, 1996; Nyman *et al*, 2009).

A nivel respiratorio la administración de agonistas alfa-2 adrenérgicos, produce una marcada depresión de los centros respiratorios, lo que genera una reducción de la FR (England y Clarke, 1989; Hall *et al* 2001; Muir, 2009) y por tanto de PaO₂. Como consecuencia, el volumen corriente aumenta de manera refleja a la disminución de la FR (Garner *et al*, 1971; Leblanc, 1991; Lavoie *et al*, 1992; Bertone, 1993; Hubbell y Muir, 1994).

Santos *et al*. (2003) obtuvieron en su estudio con diferentes alfa-2 agonistas, entre los que incluían a la DET, unos valores similares a los nuestros, pese a que su administración IV era en bolo, concluyendo que este descenso durante la recuperación anestésica es atribuible a la posición del animal (decúbito lateral), a la mezcla venosa y a la hipoventilación (Steffey *et al*, 1977; Mason *et al*, 1987).

Stick *et al*. (1987) nos reportan que la hipoxemia es más probable que se produzca durante la inducción de la anestesia con la utilización de agentes intravenosos, durante la recuperación de una anestesia inhalatoria y/o cuando se permite que el animal respire aire ambiental. A medida que el caballo se recupera, el volumen minuto aumentará de forma importante y reducirá la hipoxemia.

Sin embargo, si nos fijamos en los valores obtenidos, en ninguno de los tres grupos la PaO₂ llegó a alcanzar valores inferiores a 40 mmHg, valor considerado como valor mínimo de referencia, indicador de que la perfusión tisular es insuficiente para satisfacer la demanda y que los tejidos están extrayendo más oxígeno suministrado que lo normal (Taylor y Clarke, 2007).

El uso de ATI no provoca cambios estadísticamente significativos respecto a los otros grupos, coincidiendo con estudios previos (Kamerling *et al*, 1991; Luna *et al*, 1992; Ramseyer *et al*, 1998; Bettschart-Wolfensberger *et al*, 2003; 2005).

Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.- La PaCO₂ experimentó una disminución estadísticamente significativa con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión y se prolongó hasta el final de la infusión. Como ya hemos comentado reiteradamente, debemos tener en cuenta la metodología utilizada pues los parámetros respiratorios están influidos en gran medida por la ventilación mecánica. Por tanto, los valores basales registrados no son cuantificables para compararlos con los momentos posteriores, siendo más correcto la comparación frente al grupo SAL-SAL.

Para poder discutir nuestros resultados debemos retroceder en nuestra argumentación y recuperar los datos de la FR, datos que reflejan que la disminución de la PaCO₂ va pareja al aumento de la FR. Esto, por otra parte, es lo lógico y previsible esperar otros resultados sería lo extraño. Como ha quedado demostrado a lo largo de nuestra exposición, por lo general, cuando hay hipoventilación, siempre se produce hipercapnia, ya que existe una relación inversamente proporcional entre la PCO₂ y la ventilación pulmonar (Dyke, 1993; Adams, 2001; Birkett, 2005). Y como explican Fuentes *et al*. (1998) los cambios en PaCO₂ pueden producir variaciones en la ventilación, variaciones que tienen como objetivo mantener en sangre la cantidad de CO₂ adecuada y que no se produzca una acidosis respiratoria concomitante a una depresión respiratoria (England y Clarke, 1996). Lo que generamos manteniendo la FR elevada es evitar que los cambios en la PaCO₂ o en el pH, como más tarde veremos, puedan producir variaciones en la ventilación pues, tanto el aumento de la PaCO₂ como la disminución del pH arterial, producen acidosis y ocasionarían un notable aumento de la ventilación para eliminar más CO₂ y así normalizar la acidez del medio interno (Fuentes *et al*, 1998).

Los agonistas adrenérgicos alfa-2 son depresores del SNC y reducen la sensibilidad del centro respiratorio, elevando el umbral ante aumentos de la PaCO₂ y reduciendo la FR (England y Clarke, 1989; Hall *et al* 2001; Muir, 2009); como consecuencia, el volumen corriente aumenta de manera refleja a la disminución de la misma (Garner *et al*, 1971; Leblanc, 1991; Lavoie *et al*, 1992; Bertone, 1993; Hubbell y Muir, 1994).

Los valores más bajos de PaCO₂ observados en los grupos SAL-DET y SAL-ATI frente al grupo SAL-SAL durante el periodo de infusión de DET junto con una FR también más baja solo pueden ser posibles si se ha producido un aumento del volumen minuto a expensas de un aumento del volumen corriente.

Los efectos de la DET pueden ser aditivos con la administración repetida (Muir, 2009), de tal manera que la DET administrada en infusión continua produciría unos efectos sobre la FR y la PaCO₂ diferentes a si se administrara en bolo único (England y Clarke, 1989).

Siguiendo las pautas marcadas por nuestro diseño experimental, pasamos a discutir los resultados obtenidos en la PaCO₂ tras la administración del antagonista y provocar la reversión de la sedación.

Una vez finalizada la infusión, ambos grupos, DET-SAL y DET-ATI, presentaron una tendencia al aumento de la PaCO₂. Sin embargo, a los 2 minutos de la reversión y hasta el final del estudio, la PaCO₂ en el grupo DET-ATI experimentó un incremento estadísticamente significativo con respecto al grupo DET-SAL.

Estos resultados son coincidentes con los valores de FR observados, y su explicación debe ser buscada en aquella. En el grupo DET-ATI aumenta la PaCO₂ frente al grupo DET-SAL, porque como ya demostraron Ramseyer *et al*. (1998) y Hubbell y Muir (2006), la FR disminuye tras la administración del ATI.

Como ya comentamos, los niveles plasmáticos de ATI tras su administración IV, se alcanzan lógicamente antes que vía IM (Virtanen, 1989), esto provoca de forma inmediata una ligera hipoventilación y en consecuencia un aumento de la PaCO_2 . Si a esto unimos que la DET, debido a su farmacocinética, ampliamente explicada, deja de tener efecto a lo largo de tiempo y que este es dosis-dependiente, podemos afirmar que desde el momento en que se deja de aplicar en infusión y desde el momento en que se procede a su reversión por el ATI, se evidencia que la FR tiende a disminuir, lo que lógicamente provoca un aumento de la PaCO_2 .

pH.- Sabemos que el diagnóstico e/o interpretación de un desequilibrio ácido-básico depende de la interpretación de los cambios experimentados por el pH sanguíneo, la PCO_2 y la concentración de bicarbonato (HCO_3^-) en plasma arterial o venoso (Sumano y Ocampo, 2006). Para Muir *et al.* (2008), el pH es el valor más importante para determinar el estado acido-básico del caballo.

En nuestro estudio, el pH experimentó un aumento estadísticamente significativo con respecto al momento basal en todos los grupos a los 2 minutos de la infusión y se prolongó hasta el final del estudio. Sin embargo, como ya hemos comentado anteriormente, debemos tener en cuenta la metodología utilizada pues los parámetros respiratorios están influidos en gran medida por la ventilación mecánica, por tanto, los valores basales registrados no son cuantificables para compararlos con los momentos posteriores, siendo de nuevo mejor la comparación frente al grupo SAL-SAL.

Admitiendo que muchos métodos de diagnóstico de los trastornos acido-básicos se basan o están representados por la ecuación de Henderson-Hasselbach, la exploración del equilibrio ácido-base parte siempre del estudio de los componentes de dicha ecuación. Entre estos, la concentración de HCO_3^- en plasma representa la magnitud metabólica en la homeostasis del ión H^+ , en la cual el riñón participa generando y regulando la excreción de HCO_3^- . La alteración de esta magnitud como consecuencia de una situación (anestesia/analgesia) modifica el pH del líquido extracelular dando lugar a acidosis o alcalosis metabólicas. Por su parte, la PaCO_2 es la que puede alterarse en procesos anómalos, originando acidosis o alcalosis respiratorias (Sumano y Ocampo, 2006).

Conocemos que los cambios en el pH pueden producir variaciones en la ventilación y que tanto el aumento de la PaCO_2 como la disminución del pH arterial, debido a cualquier causa que produzca acidosis, ocasionan un notable aumento de la ventilación para eliminar más CO_2 y así normalizar la acidez del medio interno y mantener en la sangre una cantidad de ión hidrógeno adecuada (Fuentes *et al*, 1998).

A tenor de lo expuesto en el párrafo anterior, sabemos que se produce un aumento en la FR durante la fase de infusión en los tres grupos, que esta hiperventilación provoca un descenso en la PaCO_2 , llevando aparejado un aumento del pH estadísticamente significativo con respecto al momento basal.

Si nos fijamos en los valores de pH obtenidos durante la recuperación anestésica y los comparamos con los valores normales del pH (7,40 mmHg; límites: 7,35 a 7,45) podemos decir que están dentro de la normalidad.

Los quimiorreceptores, sensibles a los cambios de las presiones de los gases o del pH, son activados por distintos estímulos y responden al descenso de la PaO_2 , aumento de la PaCO_2 o a la disminución del pH, produciendo aumento de la ventilación (Adams, 2001; Birkett, 2005). Por ello y según Dyke (1993), la alteración de la función respiratoria conlleva una inadecuada oxigenación de la sangre, con valores de las PaO_2 en sangre arterial disminuidos, acompañada en algunos casos de una retención del CO_2 , con valores de la PaCO_2 aumentados.

6.2.3. Recuperación anestésica.

Según Brownlow y Hutchins (1998), los caballos sometidos a anestesia general sufren cierto grado de depresión respiratoria y deterioro de la oxigenación. Es decir, los niveles PaCO_2 pueden elevarse de forma sustancial, mientras que los niveles PaO_2 pueden descender hasta niveles impredecibles; esto, en palabras de Hubbell y Muir (2009) *“lógicamente, va a tener implicaciones para el manejo de la anestesia y del periodo de recuperación”*.

Siguiendo la línea argumental marcada por los amplios estudios de Young y Taylor (1993) y Johnston *et al.* (1995), podemos calificar la fase de recuperación anestésica como un periodo crítico y poco controlable. Por ello, para verificar y dar validez a nuestra propuesta, diseñamos un modelo en el cual usamos como gas anestésico, el ISO, porque, entre otras características específicas, este gas hace que el caballo tenga una recuperación más rápida que si utilizamos otros gases (Steffey y Howland, 1978; Auer *et al.*, 1978; Matthews *et al.*, 1992, 1998; Whitehair *et al.*, 1993; Donaldson *et al.*, 2000). Pero no debemos olvidar que debido a esta característica, el caballo puede sufrir desorientación (*“delirio de la recuperación”*) y cierto grado de violencia (Muir *et al.*, 2008). Ambos hechos, amén de otros ya citados a lo largo de esta tesis, son los que pretendemos evitar para dar fiabilidad y potencia a nuestro estudio.

Muchas y variadas han sido las alternativas planteadas por diferentes autores para evitar las complicaciones postanestésicas y evitar situaciones no deseadas durante el periodo de recuperación (Santos *et al.*, 2003; Hubbell y Muir, 2006; Taylor y Clarke, 2007; Kerry *et al.*, 2013) pero hoy en día no se conocen medidas preventivas específicas para evitar estas complicaciones postanestésicas.

Efectivamente, la literatura científica nos habla y/o nos da soluciones paliativas y nos describe los factores que ayudan a prevenir las complicaciones postanestésicas, pero ninguna ha sido hasta la fecha la panacea.

Así, Taylor y Clarke (2007) nos proponen que: *“La determinación de niveles séricos de enzimas tales como AST y CK, junto a otros parámetros del individuo previo a la anestesia, podrían servir para identificar a aquellos ejemplares de alto riesgo. Asimismo, reducir la duración de la anestesia cuando sea posible, mantener el paciente bien oxigenado, asegurar que el animal permanezca bien almohadillado mientras se encuentre en posición de decúbito, mantener un plano mínimo de anestesia quirúrgica con mínima depresión cardiorrespiratoria y con una presión sanguínea adecuada, son factores que ayudan a prevenir las complicaciones”*.

En la actualidad, se está probando el uso de los agonistas alfa-2 adrenérgicos para mejorar la recuperación anestésica. Santos *et al.* (2003) hicieron un exhaustivo estudio sobre la utilización de xilacina, DET y romifidina, concluyendo que: *“La administración de este tipo de drogas durante la recuperación de la anestesia con isoflurano en el caballo, produce un periodo de recuperación más largo, suave y tranquilo, siendo los efectos cardiopulmonares similares a los observados cuando no se utilizan estos fármacos”*. Conclusiones que han sido corroboradas recientemente por los estudios de Kerry *et al.* (2013).

Por otro lado, y de ahí la importancia de nuestra proposición, somos conscientes de los efectos adversos que pueden provocar los agonistas alfa-2 adrenérgicos sobre el caballo, efectos adversos que pretendemos contrarrestar con el uso del ATI y a partir de aquí, evaluar si su uso nos es válido o no a la hora de mejorar este periodo descrito hasta la fecha como, crítico y poco controlable.

Estudios recientes de Hubbell y Muir (2006) utilizando antagonistas alfa-2 adrenérgicos nos muestran que ninguno de los antagonistas utilizados (ATI y tolazolina) antagonizan por completo a la DET, concluyendo que: *“Se necesitan más estudios para evaluar los efectos del atipamezol mediante la administración repetida o posiblemente en infusión, para conseguir el efecto completo y sostenido deseado”*.

Para la valoración objetiva de nuestros resultados, y poder realizar una discusión rigurosa de los mismos, nos basamos en los trabajos de Donaldson *et al.* (2000), ratificados posteriormente por diferentes autores (Vettorato *et al.*, 2010; Portier *et al.*, 2010; Suthers *et al.*, 2011).

Los caballos mostraron unos signos progresivos de recuperación durante la administración de la infusión de DET o de solución salina equivalente; signos que se hicieron más evidentes en el momento de la extubación, momento en el cual, todos los caballos habían recuperado los reflejos, deglutían, movían la cabeza, las orejas y parpadeaban. Estos signos, coinciden con los obtenidos por Santos *et al.* (2003). Si bien es cierto que, en nuestro estudio, la extubación se realizó mas tarde en los grupos DET-SAL y DET-ATI que a los animales del grupo SAL-SAL, ya que estos fueron extubados prematuramente, como es lógico, pues no estaban medicados, mostrando un comportamiento muy excitado a partir de la extubación.

Durante toda la experiencia observamos que los caballos de los grupos que recibieron la infusión de DET (DET-SAL y DET-ATI) presentaron, a pesar de la completa recuperación de todos los reflejos, un comportamiento tranquilo durante el periodo de infusión; si nos fijamos en nuestros datos, verificamos que, los caballos del grupo DET-SAL y SAL-SAL, se comportaron y/o obtuvimos unos datos muy parejos a los obtenidos por Santos *et al.* (2003) tanto en tiempo de extubación, tiempo para esternal, como en el tiempo para levantarse e intentos para levantarse. Si bien es cierto que Santos *et al.* (2003) y Kerry *et al.* (2013) basaban sus experiencias en comparar diferentes agonistas alfa-2, y no como nosotros que usamos un agonista alfa-2, en concreto la DET, y un antagonista alfa-2, en particular el ATI; no obstante los resultados los podemos utilizar para efectuar nuestra discusión, extrapolando y/o dejando a un lado los otros fármacos.

Los caballos del grupo DET-SAL se colocaron en decúbito esternal en un tiempo no muy superior a los del grupo DET-ATI, mostrando marcados signos de sedación, manteniendo la cabeza apoyada sobre el suelo la lengua fuera de la boca y el labio inferior caído, signos coincidentes con los descritos por Jöchle y Hamm (1986) y Ramsay *et al.* (2002).

Por el contrario, los caballos del grupo DET-ATI se colocaron en decúbito esternal antes que el DET-SAL, no mostrando durante este periodo signos de sedación, movían las orejas y la lengua, manteniéndola dentro de la boca desde el principio del decúbito esternal y, en todo momento, tuvieron la cabeza levantada sobre el suelo. A este respecto, Hubbell y Muir (2006), en sus investigaciones acerca de la antagonización de la DET con diferentes antagonistas (tolazolina y ATI) observaron que, la sedación, la relajación muscular, la altura de la cabeza del suelo y el tiempo de finalización de la recuperación fueron optimizados en los grupos en los que se utilizaron los antagonistas frente al grupo en que se utilizó un placebo (SAL); datos que llegan a ser coincidentes a los nuestros, si bien en nuestra tesis incluimos el estudio acerca de ciertos parámetros cardiorrespiratorios que potencian y aportan referencias a nuestra proposición.

Significativos fueron los tiempos para levantarse, pues como se puede comprobar, los del grupo SAL-SAL son muy inferiores a los otros dos grupos; importante reseñar que, los tiempos del grupo DET-ATI se reducen frente al grupo DET-SAL, hecho que era previsible, debido a la acción del ATI (Puurunen *et al*, 2001; Pertovaara *et al*, 2005).

Siguiendo los datos obtenidos y reseñados, el tiempo para esternal sigue la misma pauta que el tiempo para levantarse, quizás con menos diferencias entre los grupos DET-SAL y DET-ATI.

Un dato que el clínico de campo suele evidenciar y tomar como metodología en la recuperación anestésica, es el número de intentos que ejecuta el animal para levantarse (no olvidemos que en este momento es cuando se producen más lesiones osteoarticulares). En este apartado, comprobamos que hay diferencias muy evidentes entre los tres grupos, siendo el grupo DET-ATI, desde nuestro punto de vista, el que más nos satisface para nuestra proposición, pues consideramos que a mayor número de intentos mayor posibilidad de padecer situaciones desagradables (estrés, traumas, etc.).

Si bien, a lo largo de nuestro trabajo ha quedado demostrado que el ATI es un potente antagonista de la DET (Luna *et al*, 1992; Yamashita *et al*, 1996; Di Concetto *et al*, 2007) a nivel farmacológico, lo que verdaderamente nos interesaba era saber cómo era la calidad de esta recuperación, pues este hallazgo nos abriría grandes expectativas en el campo de la anestesiología equina.

Respecto a la calidad de la recuperación anestésica en el caballo, son muchos los autores que en los últimos años han investigado sobre cómo se podría realizar dicha evaluación. Nosotros nos basamos en los trabajos de Donaldson *et al.* (2000) pues han sido aplicados con éxito en diferentes trabajos, destacando los de Santos *et al.* (2003) con la DET como protagonista, los de Kerry *et al.* (2013) con la xilacina y la romifidina y los de Hubbell y Muir (2006) con el ATI como actor principal.

Otros autores lo que han aportado en el campo de la recuperación anestésica en caballos son unas futuras recomendaciones y unas nuevas herramientas que podrían ser útiles para la valoración de la calidad de la recuperación, sin menoscabar y sumándose a los métodos tradicionales, objetivos y subjetivos, utilizados hasta la fecha (Vettorato *et al.*, 2010; Portier *et al.*, 2010; Suthers *et al.*, 2011).

La calidad de la recuperación de los caballos del grupo SAL-SAL fue la esperada, con una calificación en nuestra escala de 0-2, en donde los caballos se colocaron en decúbito esternal antes de finalizar la infusión de solución salina, se levantaron prematuramente con mucha violencia y desorientación, pero sin sedación y con un grado de ataxia muy marcado.

Por el contrario, los caballos del grupo DET-SAL, se comportaron con una calificación en nuestra escala de 2/3-1, levantándose sin violencia, pero manifestando signos moderados de ataxia y sedación, en contraste con los del grupo DET-ATI, que obtuvieron una calificación de 0/1-1, indicando que se tomaron periodos de tiempo medio más breves para levantarse que los del grupo DET-SAL, levantándose sin violencia y sin sedación, pero con un grado de ataxia similar al observado en los caballos del grupo DET-SAL.

En conclusión: sabemos que la acción más llamativa de estos fármacos agonistas, desde un punto de vista anestésico, es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos intraoperatorios de los agentes inhalatorios, como por ejemplo el halotano y el ISO (Segal *et al*, 1989; Savola *et al*, 1991); además, conocemos que producen depresión del SNC mediante la estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos presinápticos reduciendo la liberación de NA tanto a nivel central como periférico (Segal *et al*, 1988; Segal *et al*, 1989; Kagawa *et al*, 1997); obteniéndose como resultado neto, una disminución de las catecolaminas circulantes y de otras sustancias relacionadas con el estrés (Muir *et al*, 2008). Pues bien, nosotros mediante nuestro diseño experimental, no desvirtuamos esta aseveración.

Dicho esto, en general los agonistas alfa-2 adrenérgicos causan bradicardia, disminución del gasto cardíaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, disociación auriculoventricular, así como marcadas arritmias sinusales. Situaciones que son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (Paddleford, 1999) como consecuencia de la activación postsináptica de los receptores alfa-2 situados en la musculatura vascular lisa, lo cual desarrolla una vasoconstricción periférica y un aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (Scheinin y Macdonald, 1989; Austran de Morais y Muir, 1995). También se describe un cuadro hipertensivo de corta duración que va seguido de una marcada hipotensión, siempre y cuando la administración de estos fármacos sea IV (Muir, 2009).

El reto de nuestro estudio, estaba en evitar los efectos adversos y/o las denominadas RAF de la DET en el caballo durante el periodo de recuperación, pues con ello conseguiríamos por un lado, reducir la animadversión de algunos clínicos al uso de la DET como agente sedante y analgésico, animadversión justificada por: la ataxia que produce en todas las dosis descritas (Taylor y Clarke, 2007) y también por sus propiedades cardiodepresoras y arritmogénicas (Thurmon *et al*, 1996) y por otro lado, demostraríamos que la aplicación en infusión de DET y su posterior antagonización con ATI es positiva para la correcta recuperación del animal.

Si vemos los resultados obtenidos a partir de la administración del ATI en el grupo DET-ATI, comprobamos que los efectos que provoca en el animal satisfacen nuestras expectativas originales, pues la propia farmacodinámica del fármaco y por descartado la farmacocinética del mismo, nos avalan.

Debido a la especificidad que tiene el ATI por los receptores alfa-2 adrenérgicos (superior a la de otros antagonistas disponibles) y a que carece de actividad beta, GABAérgica, histaminérgica, dopaminérgica, serotoninérgica, muscarínica, opiácea y benzodiacepínica (Virtanen *et al*, 1989; Plumb, 2002); revierte rápidamente la sedación/anestesia inducida por los alfa-2 adrenérgicos (Plumb, 2002; Hubbell y Muir, 2006). Además, **la eficacia** del antagonismo depende tanto de la **dosis** de los sedantes como del **momento de la administración** del antagonista (Hubbell y Muir, 2006), siendo la administración en bolo único de ATI quien produce la reversión parcial de la sedación con DET (Hubbell y Muir, 2006).

Por tanto, si nosotros administramos vía IV un bolo de ATI, a los 15 minutos de haber administrado DET en infusión, lo que conseguimos es inhibir competitivamente los receptores alfa-2 adrenérgicos, actuando como un agente de inversión para estos, obteniendo como efectos farmacológicos una reducción de la sedación, así como una reducción de los efectos analgésicos de los agonistas alfa 2-adrenérgicos (Muir *et al*, 2008).

Su propia farmacocinética nos explica que debido a que es una base lipofílica débil, su absorción vía IM es rápida (Plumb, 2002; Bialer *et al*, 2004), antagonizando los efectos sedantes y analgésicos a los 5-15 minutos de su administración (Virtanen, 1989) y los niveles plasmáticos máximos se producen en aproximadamente 10 minutos; luego si la administramos vía IV, adelantamos su absorción, y favorecemos nuestro propósito: generar un pico de acción rápido que sea capaz de antagonizar los efectos, tanto cerebrales como periféricos, de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos (Puurunen *et al*, 2001; Pertovaara *et al*, 2005) y por tanto, disminuir de forma parcial y transitoria los efectos adversos de la DET.

En nuestro estudio no hemos sido testigo y no se han evidenciado los efectos adversos que nos describe la literatura científica al usar antagonistas alfa-2. Por ejemplo, ningún animal ha muerto o ha desarrollado marcadas hipertensiones y bradicardias tras una administración rápida vía IV de yohimbina y/o la tolazolina (Hsu *et al*, 1987) o han aparecido temblores musculares, vómito, hipersalivación, diarrea y excitación (Lukasik, 1999).

En nuestro diseño hemos tomado las precauciones necesarias para evitarlas: en primer lugar hemos optado por utilizar un antagonista alfa-2 más selectivo, el ATI, y en segundo lugar, hemos disminuido la velocidad de administración del fármaco vía IV, siguiendo las recomendaciones de Thurmon *et al.* (1996).

También la literatura científica nos describe que transitoriamente, los caballos experimentan una reacción exagerada a los estímulos externos, cuando se utilizaron dosis más altas de AT (Ramseyer *et al*, 1998), no observándose en nuestro estudio pues las dosis estaban muy ajustadas al proyecto de investigación en cuestión.

7

CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y en las condiciones de ejecución del presente estudio, se pueden desglosar las siguientes conclusiones:

- La infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos, produce una disminución de la frecuencia respiratoria y un aumento de la presión arterial durante todo el periodo de infusión; pero en ningún caso diferente estadísticamente en comparación con el grupo control.
- La infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos, produce una disminución de la frecuencia respiratoria en comparación con el grupo control; sin embargo, el resto de parámetros respiratorios y gasométricos no experimentaron cambios entre grupos durante el periodo de infusión.
- La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos, origina un aumento drástico y transitorio de la frecuencia cardíaca y en contraposición una reducción de la presión arterial.
- La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos, provoca una rápida disminución de la frecuencia respiratoria y un aumento en la PaCO₂.
- La infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos, provoca una completa recuperación de todos los reflejos, observándose un comportamiento tranquilo durante dicho periodo; sin embargo, la recuperación manifiesta signos moderados de ataxia y sedación.

- La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos, origina en los caballos una completa recuperación sin violencia y sin sedación.
- La administración intravenosa de un bolo de atipamezol a la dosis y en los tiempos propuestos no afecta significativamente a los tiempos de recuperación ni a la calidad de la misma en comparación con aquellos observados tras la infusión intravenosa continua de detomidina a la dosis y en los tiempos propuestos sin reversión con atipamezol.

8

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams HR. Veterinary Pharmacology and Therapeutics (2001). (8th edn). State University Press, Iowa, USA.
2. Adams SB, Lamar CH, Mast J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies. Effects of six drugs. *Am J Vet Res.* 1984;45:795-799.
3. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153:586-600.
4. Auer JA, Garner HE, Amend JF, *et al.* Recovery from anaesthesia in ponies: a comparative study of the effects of isoflurane, enflurane, methoxyflurane and halotane. *Equine Vet J.* 1978;10:18-23.
5. Austrand de Morais HS, Muir WW III. The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. *Vet Surg.* 1995;24:356-364.
6. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrements times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg.* 1997;85:681-686.
7. Berridge CW, Arnsten AFT, Foote SL. Noradrenergic modulation of cognitive function clinical implications of anatomical, electrophysiological and behavioural studies in animal models. *Psychol Med.* 1993;23:557-564.
8. Berthelson S, Pettinger WA. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci.* 1977;21:595-606.
9. Bertone JJ. Critical care in adult horses: restraint, analgesia, and anti-inflammatory support. *Vet Med.* 1993;40:1066-1073.
10. Bettschart-Wolfensberger R, Bowen IM, Freeman SL, *et al.* Medetomidine-ketamine anaesthesia induction followed by medetomidine-propofol in ponies: infusion rates and cardiopulmonary side effects. *Equine Vet J.* 2003;35:308-313.
11. Bettschart-Wolfensberger R, Bowen MI, Freeman SL, *et al.* Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. *Am J Vet Res.* 2001;62:1428-1435.

12. Bettschart-Wolfensberger R, Clarke KW, Vainio O, *et al.* Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation. *Res Vet Sci.* 1999;67:41-46.
13. Bettschart-Wolfensberger R, Dicht S, Vullo C, *et al.* A clinical study on the effect in horses during medetomidine-isoflurane anaesthesia, of butorphanol constant rate infusion on isoflurane requirements, on cardiopulmonary function and on recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38:186-194.
14. Bettschart-Wolfensberger R, Freeman SL, Bowen IM, *et al.* Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of iv dexmedetomidina in ponies. *Equine Vet J.* 2005;37:60-64.
15. Bettschart-Wolfensberger R, Vainio O, Marlin D, *et al.* Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of a two hour infusion of medetomidine and its reversal by atipamezole in horses and ponies. *J Vet Anaesth.* 1999a;26:12.
16. Bialer M, Johannaessen SI, Kupferberg HJ, *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eliat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res.* 2004;61:1-48.
17. Bidtner V, Bals M, Viitamaa T, *et al.* The adrenergic alpha-2-antagonist atipamezole enhances sexual incentive motivation in the male rat whereas yohimbine is ineffective. *Soc Neurosci Abstr.* 2001;27:958-11.
18. Biegon A, Mathis CA, Budinger TF. Quantitative in vitro and ex vivo autoradiography of the alpha-2 adrenoceptor antagonist [3H] atipamezole. *Eur J Pharmacol.* 1992;224:85-88.
19. Birkett, D (2005). *Farmacocinética Fácil.* (1ª ed). McGraw-Hill Interamericana. Madrid. España.
20. Browning AP, Collins JA. Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *Vet Rec.* 1994;134:90-91.
21. Brownlow MA, Turner DM, Hutchins DR. The "Turner" circle absorber: An anaesthesia breathing system for the horse. *Equine Vet J.* 1985;17:225-227.
22. Buchner HH, Hubber P, Zohmann E, *et al.* Sedation and antisedation as tools in equine lameness examination. *Equine vet J Suppl.* 1999;30:227-230.
23. Bylund DB, Blaxall HS, Iversen LJ, *et al.* Pharmacological characteristics of alpha 2-adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes identified by molecular cloning. *Mol Pharmacol.* 1992;42:1-5.
24. Bylund DB, U'Prichard DC. Characterization of alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors. *Int Rev Neurobiol.* 1983;24:343-431.

25. Bylund DB. Heterogenicity of alpha-2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985;22:835-843.
26. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH, *et al.* Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: Measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane and nitrous oxide. *Anesth Analg.* 1986;65:575-82.
27. Carrol GL, Matthews NS, Hartsfield SM, *et al.* The effect of detomidine and its antagonism with tolazoline on stress-related hormones, metabolites, physiologic responses, and behavior in awake ponies. *Vet Surg.* 1997;26:69-77.
28. Clark ES, Thompson SA, Becht JL, *et al.* Effects of xylazine on cecal mechanical activity and cecal blood flow in healthy horses. *Am J Vet Res.* 1988;49:720-723.
29. Clark KW, Taylor PM. Detomidine: A new sedative for horses. *Equine Vet J.* 1986;18:366-370.
30. Clarke KW, England GC, Goossens L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol in the horse. *J Vet Anaesth.* 1991;18:25-29.
31. Clarke KW, Paton BS. Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet J.* 1988;20:331-334.
32. Colahan PT, Mayhew IG, Merrit AM, Moore JN. (1998). *Medicina y Cirugía Equina* (4^a ed). Editorial Interamericana, Buenos Aires, Argentina.
33. Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K, *et al.* Inhibition of adenylate cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha-2 agonist in the rat. *J Pharm Exp Ther.* 1992;263:1046-1049.
34. Creighton CM, Lemke KA, Lamont LA, Horney BS, Doyle AJ. Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Apr 15;240(8):998-1002.
35. Cruz AM, Kerr CL, Bouré LP, *et al.* Cardiovascular effects of insufflation of the abdomen with carbon dioxide in standing horses sedated with detomidine. *Am J Vet Res.* 2004;65:357-362.
36. Cullen DJ, Eger EI 2nd, Gregory GA. The cardiovascular effects of carbon dioxide in man, conscious and during cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology.* 1969;31:407-413.
37. Cullen LK. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J.* 1996;152:519-535.

38. Daunt DA, Dunlop CI, Chapman PL *et al.* Cardiopulmonary and behavioral responses to computer-driven infusion of detomidine in standing horses. *Am J Vet Res.* 1993;54:2075-2082.
39. De Sarro GB, Ascioti C, Froio F, *et al.* Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1 and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol.* 1987;90:384-389.
40. Di Concetto S, Archer MR, Sigurdsson SF, *et al.* Atipamezole in the management of detomidine overdose in a pony. *Vet Anaesth Analg.* 2007;34:67-69.
41. Dobocovich ML, Langer SZ. Negative feed-back regulation of noradrenaline release by nerve stimulation in the perfused cat's spleen: Differences in potency of phenoxybenzamine in blocking the pre-and post-synaptic adrenergic receptors. *J Physiol.* 1974;237:505-519.
42. Dobocovich ML. Presynaptic alpha-adrenoceptors in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;430:7-25.
43. Dodman NH, Waterman E. Paradoxical excitement following the intravenous administration of azaperone in the horse. *Equine Vet J.* 1979;11:33-35.
44. Dodman NH, Williams R, Court MH, *et al.* Post Anaesthetic hind limb adductor myopathy in five horses. *JAVMA.* 1988;193:83-86.
45. Doherty T, Valverde A. (2006). *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia* (1st edn). Blackwell Publishing. Tennessee, USA.
46. Donaldson LL, Dunlop GS, Holland MS, *et al.* The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Vet Surg.* 2000;29:92-101.
47. Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology.* 1989;71:75-79.
48. Doze VA, Chen BX, Tinklenberg JA, *et al.* Pertussis toxin and 4-aminopyridine differentially effect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. *Anesthesiology.* 1990;73:304-307.
49. Duke T. The risk of equine anaesthesia. In Doherty T, Valverde A. (2006). *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia* (1st edn). Blackwell Publishing. Tennessee, USA.
50. Dunlop CI, Daunt DA, Chapman PL, *et al.* Anesthetic potency of 3 steady-state plasma levels of detomidina in halothane-anesthetized horses. *Proceedings of the Fourth International Congress of Veterinary Anaesthesia.* 1991;7.

51. Dydson S, Taylor P, Whitwell K. Femoral nerve paralysis after general anaesthesia. *Equine Vet J.* 1988;20:376-380.
52. Dyke TM. Sedatives, tranquilizers, and stimulants. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1993;9:621-634.
53. Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology.* 1994;80:906-922.
54. Eger EI II. Uptake and distribution. In: Miller RD. (1999). *Miller's Anesthesia* (4th edn). Churchill Livingstones, New York, USA.
55. England GC, Clark KW. Alpha-2 adrenoceptor agonist in the horse - a review. *Br Vet J.* 1996;152:641-657.
56. England GC, Clarke KW, Goossenes L. A comparison of sedative effects of three -2 adrenoreceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther.* 1992;15:194-201.
57. England GC. Alpha-2 adrenoceptor agonist in the horse - a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 1992;15:194-201.
58. Fain JN, García-Sainz JA. Role of phosphatidilinositol turnover in alpha-1 and adenylate cyclase inhibition in alpha-2 effects of catecholamines. *Life Sci.* 1980;26:1183-1194.
59. Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, *et al.* Alpha (2C)-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300:282-290.
60. Farnebo L, Hamberger B. Drug-induced changes in the release of [3H]-noradrenaline from field stimulated rat iris. *Br. J. Pharmacol.* 1971;43:97-106.
61. Feuerstein TJ, Huber B, Vetter J, *et al.* Characterization of the alpha (2)-adrenoceptor subtype, which functions as alpha (2)-autoreceptor in human neocortex. *Pharmacol Exp Ther.* 2000;294:356-362.
62. Fielding S, Wilker J, Hynes M, *et al.* A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal actions. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978;207:899-905.
63. Flores E, Cattaneo G. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. I.- Premedicación y Sedación. *Med Vet.* 2000;20:34-48.
64. Flores E, Cattaneo G. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual. II.- Anestésicos inyectables. *Med Vet.* 2001;21:40-54.
65. Freeman J, Nunn JF. Ventilation-perfusion relation chips alter hemorrhage. *Clin Sci.* 1963;24:135-147.
66. Fuentes VO. Sudden death in a stallion after xylazine medication. *Vet Rec.* 1978;102:106.

67. Fuentes X, Castiñeiras MJ, Queraltó JM. (1998). *Bioquímica Clínica y Patología Molecular* (2ª ed.). Editorial Reverté S.A., Barcelona, España.
68. Fürst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Research Bulletin*. 1999;48:129-141.
69. Garner HE, Amend JF, Rosborough JP. Effects of Bay Va 1470 on cardiovascular parameters in ponies. *Vet Med Small Anim Clin*. 1971;66:1016-1021.
70. Gasthuys F, Demoore A, Parmentier D. Haemodynamic changes during sedation in ponies. *Vet Res Comm*. 1990;14:309-327.
71. Gasthuys F, Terpstra P, Van Den Hende C, *et al*. Biochemical changes in blood and urine during halothane anaesthesia with detomidine premedication in the horse. *J Vet Med*. 1988;35:655-664.
72. Gesi M, Soldani P, Giorgi FS, *et al*. The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:655-668.
73. Gillespie JR, Tyler WS, Hall LW. Cardiovascular dysfunction in anesthetized, laterally recumbent horses. *Am J Vet Res*. 1969;30:61-72.
74. Gleed RD. Tranquillisers and Sedatives. In: Short CE. (1987). *Principles and Practice of Veterinary Anesthesia*. (1th edn). Williams & Wilkins. Baltimore. USA.
75. Goldberg MR, Robertson D. Yohimbine: a pharmacological probe for study of the alpha 2- adrenoreceptor. *Pharmacol Rev*. 1983;35:143-180.
76. Grandy JL, Steffey EP, Hodgson DS, *et al*. Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res*. 1987;48:192-197.
77. Greene SA, Thurmon JC. Xylazine - a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther*. 1988;11:295-313.
78. Grimsrud KN, Mama KR, Thomasy SM, Stanley SD. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Vet J*. 2009;41:361-5.
79. Gulia KK, Kumar VM, Mallick HN. Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72:817-823.
80. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, *et al*. Dexmedetomidine injection into locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology*. 1996;84:873-881.

81. Haapalinna A, Leino T, Heinonen E. The alpha-2-adrenoceptor antagonist atipamezole potentiates anti-Parkinsonian effects and can reduce the adverse cardiovascular effects of dopaminergic drugs in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2003;368:342-351.
82. Haapalinna A, MacDonald E, Viitamaa T, *et al.* Comparison of the effects of acute and subchronic administration of atipamezole on reaction to novelty and active avoidance learning in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1999;359:194–203.
83. Haapalinna A, Sirviö J, Lammintausta R. Facilitation of cognitive functions by a specific α 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole. *Eur J Pharmacol.* 1998;347:29-40.
84. Haapalinna A, Sirviö J, MacDonald E, *et al.* The effects of a specific alpha-2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on cognitive performance and brain neurochemistry in aged Fisher 344 rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;387:141-150.
85. Haapalinna A, Viitamaa T, MacDonald E, *et al.* Evaluation of the effects of a specific alpha 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1997;356:570-582.
86. Hall LW, Clarke KW, Trim C.M. (2001) *Veterinary Anesthesia.* (10th ed). WB Saunders, London, England.
87. Hall LW, Gillespie JR, Tyler WS. Alveolar-arterial oxygen tension differences in anesthetized horses. *Br J Anaesth.* 1968;40:560-568.
88. Hall LW. Disturbances of cardiopulmonary function in anesthetized horses. *Equine Vet J.* 1971;3:95-98.
89. Hall LW. General anesthesia: Fundamental considerations. *Vet Clin No Am Large Anim Pract.* 1981;3:3-15.
90. Halonen T, Kotti T, Tuunanen J, *et al.* Alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, protects against kainic acid-induced convulsions and neuronal damage. *Brain Res.* 1995;693:217-224.
91. Hamm D, Turchi P, Jöchle W. Sedative and analgesic effects of detomidina and romifidina in horses. *Vet Rec.* 1995;136:324-327.
92. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anesth.* 1993;71:108-118.
93. Henning GE, Court MH, King VL. The effect of xylazine on equine muscle surface capillary blood flow. *J Vet Pharmacol Ther.* 1995;18:388-390.

94. Hogdson DS, Steffey EP, Grandy JL *et al.* Effects of spontaneous, assisted and controlled ventilatory modes in halothane-anesthetized geldings. *Am J Vet Res.* 1986;47:992-996.
95. Hsu WH, Schaffer DD, Hanson CE. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. *JAVMA.* 1987;190:423-426.
96. Hubbell JAE *et al.* Perianesthetic considerations in the horse. *Compend Cont Ed Pract.* 1984;6:401-414.
97. Hubbell JAE, Muir WW. Antagonism of detomidine sedation in the horse using intravenous tolazoline or atipamezole. *Equine Vet J.* 2006;38:238-241.
98. Hubbell JAE, Muir WW. Considerations for Induction, Maintenance, and Recovery from Anesthesia. In Muir WW, Hubbell JAE (2009). *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy* (2nd edn). Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
99. Hubbell JAE, Muir WW. Emergency analgesia and chemical restraint in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1994;10:503-516.
100. Hubbell JAE. Anaesthesia and immobilization of specific species: horses. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia* (3rd ed). Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
101. Hugnet C, Berny P, Lorgue G. Observations cliniques d'intoxication du chien par l'amitrazé: intérêt de l'atipamezole (Antisedan) dans le traitement. *Revue Méd Vét.* 1995;146:85-88.
102. Hui Chu Lin. Positioning the anesthetized horse. In Doherty T, Valverde A. (2006). *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia* (1st edn). Blackwell Publishing. Tennessee, USA.
103. Hunt RJ, Brandon CI, McCann M. Effects of acetylpromazine, xylazine, and vertical load on digital arterial blood flow in horses. *Am J Vet Res.* 1994;55:375-378.
104. Huupponen R, Karhuvaara S, Anttila M, *et al.* Buccal delivery of an alpha-2-adrenergic receptor antagonist, atipamezole, in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58:506-511.
105. Jalanka H. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole at Helsinki Zoo- a review of 240 cases. *Acta Vet Scand Suppl.* 1989;85:193-197.

106. Janumpalli S, Butler LS, MacMillan LB, *et al.* A point mutation (D79N) of the alpha-2 adrenergic receptor abolishes the antiepileptogenic action of endogenous norepinephrine. *J Neurosci.* 1998;18:2004-2008.
107. Jarvis N, England GC. Reversal of xylazine sedation in dogs. *Vet Rec.* 1991;128:323-325.
108. Jhonston GM, Taylor PM, Holmes HA, *et al.* Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Vet J.* 1995;27,193-200.
109. Jöchle W, Hamm D. Sedation and analgesia with Domosedan (detomidina hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta Vet Scand Suppl.* 1986;82:69-84.
110. Jorm CM, Stamford JA. Actions of morphine on noradrenaline efflux in the rat locus coeruleus are mediated via both opioid and alpha-2 adrenoceptor mechanisms. *Br J Anaesth.* 1995;74:73-78.
111. Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, *et al.* The effect of imidazoline receptors and alpha-2 adrenoceptors on anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology.* 1997;87:963-967.
112. Kalso EA, Sullivan AF, McQuay HJ, *et al.* Cross-tolerance between mu opioid and alpha-2 adrenergic receptors, but not between mu and delta opioid receptors in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;265:551-558.
113. Kamerling S, Nauman S, Keowen M, *et al.* Antagonism of the effects of detomidine by atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl.* 1991;87:163-165.
114. Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, *et al.* Rapid reversal of alpha 2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31:160-165.
115. Kauppila T, Jyväskylä E, Pertovaara A. Effects of atipamezole, an alpha-2-adrenoceptor antagonist, on the anesthesia induced by barbiturates and medetomidine. *Anesth Analg.* 1992;75:416-420.
116. Kellman GR (1977). *Applied Cardiovascular Physiology.* (2th edn), Butterworths, London, UK.
117. Kerry J, Robert J, Kyvan Q, Gale W, Larry D. Effects of postanesthetic sedation with romifidine or xylazine on quality of recovery from isoflurane anesthesia in horses. *JAVMA.* 2013 Febr 15;242(4):533-539.

118. Khasar SG, Green PG, Chou B, *et al.* Peripheral nociceptive effects of α -2 adrenergic receptor agonists in the rat. *Neuroscience*. 1995;66:427-432.
119. Kirpekar SM, Puig M. Effect of flox-stop on noradrenaline release from normal spleens and spleens treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine. *Br J. Pharmacol.* 1971;43:359-369.
120. Klein L, Mansmann RA, McAllister ES. (1982). *Equine Medicine and Surgery*. (3th edn). American Veterinary Publications, Goleta, CA.
121. Klein LV, Sherman J. Effects of preanesthetic medication, anesthesia, and position of recumbency on central venous pressure in horses. *JAVMA*. 1977;170:216-219.
122. Klimscha W, Tong C, Eisenach JC. Intrathecal α sub 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep: An in-vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. 1997;87:110-116.
123. Kollias-Baker CA, Court MH, Williams LL. Influence of yohimbine and tolazoline on the cardiovascular, respiratory, and sedative effects of xylazine in the horse. *J Vet Pharmacol Therap.* 1993;16:350-358.
124. Laitinen KS, Tuomisto L, MacDonald E. Effects of a selective α 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on hypothalamic histamine and noradrenaline release in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1995;285:255-260.
125. Lakhani PP, McMillan LB, Guo TZ, *et al.* Substitution of a mutant α -2^a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9950-9955.
126. Lands AM, Arnold A, McAuffill JP, *et al.* Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967;214:597-598.
127. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol.* 1974;23:1793-1800
128. Lavoie JP, Pascoe JR, Kurpershoek CJ. Effects of xylazine on ventilation in horse. *Am J Vet Res.* 1992;53:916-920.
129. Lavoie JP, Phan ST, Blais D. Effects of a combination of detomidine and butorphanol on respiratory function in horses with or without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res.* 1996;57:705-709.
130. Leblanc PH. Chemical restraint for surgery in the standing horse. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1991;7:521-523.

131. Lemke KA. Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonist in small animals. *Can Vet J*. 2004;45:475-480.
132. Link RE, Desai K, Hein L, *et al*. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha-2 adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 1996;273:803-805.
133. Linnankoski I, Grönroos M, Carlson S, *et al*. Increased sexual behavior in male *Macaca arctoides* monkeys produced by atipamezole, a selective α_2 -adrenoceptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;42:197-200.
134. Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N, *et al*. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane and halotane from rabbit brain: An in vivo NMR study. *Anesthesiology*. 1991; 74:575-580.
135. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC *et al*. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* 2004. (17ª ed). McGraw-Hill Interamericana, Madrid, Spain.
136. Lotfi EB. Atipamezole. *Compend Contin Educ Vet*. 2008;30:256-258.
137. Lowe JE, Hilfiger J. Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using IV and IM routes of administration. *Act Vet Scand Suppl*. 1986;82:85-95.
138. Lukasik V. Premedication and sedation (1999). In: *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. (1th edn). BSAVA. Cheltenham. UK.
139. Luna SP, Beale NJ, Taylor PM. Effects of atipamezole on xylazine sedation in ponies. *Vet Rec*. 1992;130:268-271.
140. Macdonald E, Haapalinna A, Virtanen R, *et al*. Effects of acute administration of medetomidine on the behavior, temperatura and turnover rates of brain biogenic amines in rodents and reversal of these effects by atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl*. 1989;85:77-81.
141. MacDonald E, Kobilka BK, Scheinin M. Gene targeting-homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci*. 1997;18:211-219.
142. MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H, *et al*. Therapeutic applications of drugs acting on alpha-adrenoceptors. *Ann Clin Res*. 1988;20:848-854.
143. MacDonald E, Scheinin M. Distribution and pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. *J Physiol Pharmacol*. 1995;46:241-258.
144. MacMillan LB, Hein L, Smith MS, *et al*. Central hypotensive effects of the alpha-2a adrenergic receptor subtype. *Science*. 1996;273:801-803.

145. Mama KR, Grimsrud K, Snell T, *et al.* Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. *Equine Vet J.* 2009;41:772-777.
146. Marien, MR, Colpaert FC, Rosenquist AC. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: A theory. *Brain Res Rev.* 2004;45:38-78.
147. Masson ST, Angel A. Anesthesia: The role of mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 1983;91:29-39.
148. Matthews NS, Hartsfield SM, Cornick JL, *et al.* A comparison of injectable anesthetic combinations in horses. *Vet Surg.* 1991;20:268-273.
149. Matthews NS, Hartsfield SM, Slater MR. Comparison of recoveries from halothane vs isoflurane anesthesia in horses. *JAVMA.* 1992;201: 559-563.
150. Matthews NS, Hartsfield SM, Mercer D, *et al.* Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg.* 1998;27:480-485.
151. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology.* 1991;74:581-605.
152. Maze M. Faculty of the Harvard Medical School. Harvard Health Publications, 2007. Disponible en: www.aolhealth.com/.../the-brain.
153. Maze M. The Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care Symposium, 2001. Disponible en: <http://dexmedetomidine.com/slideshow.asp>.
154. Meert TF, De Koch M. Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with alpha-2 adrenoceptor agonists in rats. *Anesthesiology.* 1994;81:677-688.
155. Mervaala E, Alhainen K, Helkala EL, *et al.* Electrophysiological and neuropsychological effects of a central alpha-2-adrenoceptor antagonist in healthy volunteers. *Behav Brain Res.* 1993;55:85-91.
156. Minneman KP, Hedberg A, Molinoff PB. Comparison of beta adrenergic receptor subtypes in mammalian tissues. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1979;211:502-508.
157. Mitchell B and Littlejohn A. The effect of anaesthesia and posture on the exchange of respiratory gases and on the Heart rate. *Equine Vet J* 1974;6:177-178.
158. Morgan GE, Mikhail MS (1996). *Inhalational Anesthetics.* In: *Clinical Anesthesiology.* (2th edn). McGraw-Hill. Appleton & Lange. Prentice Hall. USA.
159. Mueller RA, Smith RD, Spruitt WA, *et al.* Central monoaminergic neuronal effects of MAC of halothane and cyclopropane in rats. *Anesthesiology.* 1975;42:143-152.

160. Muir WW, Hubbell JAE (2009). *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy* (2nd edn). Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
161. Muir WW, Hubbell JAE, Bednarski RM (2008). *Manual de Anestesia Veterinaria*. (4^a ed.), Elsevier Mosby, Madrid, España.
162. Muir WW. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In Muir WW, Hubbell JAE (2009). *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy* (2nd edn). Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
163. Nahorski SR, Barnett DB, Cheung Y. Alpha-adrenoceptor-effector coupling: Affinity states or heterogeneity of the alpha-2 adrenoceptor? *Clin Sci*. 1985;68:39s-42s.
164. Niittikoski M, Hakkarainen V, Puumala T, *et al*. Systemic administration of atipamezole, an alpha-2-antagonist, can reduce scopolamine-induced hyperactivity in rats. *Behav Pharmacol*. 1997;8:465–470.
165. Nunn JF (1972). *Applied respiratory physiology with special referente to anesthesia*. (1th edn), Butterworths, London, UK.
166. Nyman G, Marntell S, Edner A, *et al*. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. *Act Vet Scand*. 2009;7:51:22.
167. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:123-144.
168. Olave MJ, Maxwell DJ. An investigation of neurones that possess the alpha 2C-adrenergic receptor in the rat dorsal horn. *Neurosci*. 2002;115:31-40.
169. Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, *et al*. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiolpgy*. 1990;73:1227-1235.
170. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there?. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:993-996.
171. Paddleford RR. (1999). *Manual of Small Animal Anesthesia*. (1th edn). Saunders WB. Philadelphia, USA.
172. Penttilä J, Kaila T, Helminen A, *et al*. Effects of atipamezolem a selective alpha-adrenoceptor antagonist on cardiac parasympathetic regulation in human subjects. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2004;24:69-75.
173. Pertovaara A, Haapalinna A, Sirviö J, *et al*. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist. *CNS Drug Reviews*. 2005;11:273-88.

174. Pertovaara A, Hämäläinen MM, Mecke E, *et al.* Dissociation of the alpha2-adrenergic antinociception from sedation following microinjection of medetomidine into the locus coeruleus in rats. *Pain*. 1994;57:207-215.
175. Pertovaara A, Linnankoski I, Artchakov D, *et al.* Apotential aphrodisiac for female macaques. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;79:137-141.
176. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol*. 1993;40:691-709.
177. Pertovaara A. Antinociceptive properties of fadolmidine (MPV-2426), a novel alpha2-adrenoceptor agonist. *CNS Drug Rev*. 2004;10:117-126.
178. Pitkänen A, Narkilahti S, Bezvenyuk Z, *et al.* Atipamezole, an alpha2-adrenoceptor antagonist, has disease modifying effects on epileptogenesis in rats. *Epilepsy Res*. 2004;61:119-140.
179. Plumb DC (2002). *Manual de Farmacología Veterinaria*. (4ª ed.). Iowa State Press, Iowa, USA.
180. Portier KG, Séna A, Senior M, *et al.* A study of the correlation between objective and subjective indices of recovery quality after inhalation anaesthesia in equids. *Vet Anaesth Analg*. 2010;37:329-336.
181. Prince HL, Ohnishi ST. Effects of anesthetics on the heart. *Fed Proc*. 1980;39:1575-1579.
182. Puurunen K, Jolkkonen J, Sirviö J, *et al.* An α_2 -adrenergic antagonist, atipamezole, facilitates behavioral recovery after focal cerebral ischemia in rats. *Neuropharmacology*. 2001;40:597-606.
183. Rabin BC, Reid K, Guo TZ, *et al.* Sympatholytic and minimum anesthetic concentration-sparing responses are preserved in rats rendered tolerant to the hypnotic and analgesic action of dexmedetomidine, a selective alpha-2 adrenergic agonist. *Anesthesiology*. 1996;85:565-573.
184. Raekalio M, Leiono A, Vaino O, *et al.* Sympatho-adrenal activity and the clinical sedative effect of detomidine in horses. *Equine Vet J suppl*. 1992;11:66-68.
185. Raekalio M, Vaino O, Karjalainen J. The influence of atipamezole on the cardiovascular effects of detomidine in horses. *J. Ass Vet Anaesth*. 1990;17:50-53.
186. Raekalio M, Vaino O, Scheinin M. Detomidine reduces the plasma catecholamines but not cortisol concentrations in horses. *Zentralbl Veterinaarmed*. 1991;38:153-156.

187. Rämä P, Linnankoski I, Carlson S. The effects of alpha-2 agonist, medetomidine and its antagonist, atipamezole on reaction and movement times in a visual choice reaction time task in monkeys. *Brain Res Bull.* 1997;44:171-175.
188. Rämä P, Linnankoski I, Tanila H, *et al.* Medetomidine, atipamezole, and guanfacine in delayed response performance of aged monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;55:415-422.
189. Ramsay EC, Geiser D, Carter W. Serum concentrations and effects of detomidine delivered orally to horses in three different mediums. *Vet Anaesth. Analg.* 2002;29:219-222.
190. Ramseyer B, Schumucker N, Schatzmann U. Antagonism of detomidine sedation with atipamezole in horses. *J Vet Anaesth.* 1998;25:47-51.
191. Renouard A, Widdowson S, Millan MJ. Multiple alpha-2 adrenergic receptor subtypes. I. Comparison of [3H]RX821002-labeled rat R alpha-2A adrenergic receptors in cerebral cortex to human H alpha-2A adrenergic receptor and other populations of alpha-2 adrenergic subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:946-957.
192. Riebold TW. Monitoring Equine anesthesia. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1990;6:607-24.
193. Riekkinen P Jr., Sirviö J, Jäkälä P, *et al.* Effect of α_2 antagonists and an agonist on EEG slowing induced by scopolamine and lesion of the nucleus basalis. *Neuropharmacology.* 1990;29:993-999.
194. Riekkinen PJ, Riekkinen M, Jäkälä P, *et al.* Combination of atipamezole and tetrahydroaminoacridine pilocarpine treatment suppresses high voltage spindle activity in aged rats. *Brain Res Bull.* 1991;27:237-239.
195. Riekkinen PJ, Sirviö J, Jäkälä P, *et al.* Interaction between the alpha-2 noradrenergic and muscarinic systems in the regulation of neocortical high voltage spindles. *Brain Res Bull.* 1990a;25:147-149.
196. Riekkinen PJ, Sirviö J, Valjakka A, *et al.* Effects of atipamezole and tetrahydroaminoacridine on nucleus basalis lesion-induced EEG changes. *Brain Res Bull.* 1991a;27:231-235.
197. Ruffolo RR Jr. Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors on cardiovascular system. *Pharmacol, Biochem Behav.* 1985;22:827-833.

198. Sallinen J, Link RE, Haapalinna A, *et al.* Genetic alteration of alpha-2C adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha 2-adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol.* 1997;51:36-46.
199. Salonen JS, Vähä-Vahe T, Vainio O *et al.* Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow. *J Vet Pharmacol Ther.* 1989;12:65-72.
200. Salonen JS. Detomidine-propofol anesthesia for abdominal surgery in horses. *J Vet Pharmacol Ther.* 1995;18:328-32.
201. Sams RA, Muir WW. Principles of Drug Disposition and Drug Interaction in Horses. In Muir WW, Hubbell JAE (2009). *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy* (2nd edn). Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
202. Santos M, Fuente M, García-Iturralde P, *et al.* Effects of alpha-2 adrenoceptor agonists during recovery from isoflurane anaesthesia in horses. *Equine Vet J.* 2003;35:170-175.
203. Sarazan RD, Strake WA, Krause GF. Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha-2 adrenoceptor agonist, in the conscious pony. *J Vet Pharmacol Ther.* 1989;12:378-388.
204. Savola JM, Ruskoaho H, Puurunen J, *et al.* Cardiovascular action of detomidine, a sedative and analgesic derivative with alpha-agonist properties. *Eur J of Pharmacol.* 1985;118:69-76.
205. Savola JM. Cardiovascular action of detomidine. *Acta Vet Scand.* 1986;82:47-57.
206. Savola MK, Macleiver MB, Doze VA, *et al.* The alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine increases the apparent potency of the volatile anesthetic isoflurane in rats in vivo and hippocampal slice in vitro. *Brain Res.* 1991;548:23-28.
207. Savontaus S, Raasmaja A, Rouru J, *et al.* Anti-obesity effect of MPV-1743 A III, a novel imidazoline derivative, in genetic obesity. *Eur J Pharmacol.* 1997;328:207-215.
208. Schauvliege S, Marcilla MG, Verryken K, *et al.* Effects of a constant rate infusion of detomidine on cardiovascular function, isoflurane requirements and recovery quality in horses. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38:544-554.
209. Scheinin H, MacDonald E, Scheinin M. Behavioural and neurochemical effects of atipamezole, a novel alpha-2- adrenoceptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 1988;151:35-42.
210. Scheinin M, MacDonald E. An introduction to the pharmacology of alpha-2 adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Vet Scand.* 1989;85:11-19.

211. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha-2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci.* 2001;68:2277-2285.
212. Schmeling WT, Bloor BC. Cardiovascular effects of alpha-2 adrenoceptors. *Anaesth Pharmacol Rev.* 1993;1:246-262.
213. Schwartz DD, Clark TP. Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic mediated sedation in sheep. *J. Vet. Pharmacol Ther.* 1998;21:342-347.
214. Schwartz DD, Jones WG, Hedden KP, *et al.* Molecular and pharmacological characterization of canine brainstem alpha-2 A adrenergic receptor. *J Vet Pharmacol Ther.* 1999;22:380-386.
215. Scurr C, Feldman S (1974). *Scientific Foundations of Anaesthesia.* (2th edn). William Heinemann Medical Books, London, UK.
216. Segal IS, Vickery RG, Maze M. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Act Vet Scand Suppl.* 1989;85:55-59.
217. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, *et al.* Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha-2 adrenergic receptor. *Anesthesiology.* 1988;69:818-823.
218. Short CE, Matthews N, Harvey R, *et al.* Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgesia (Detomidine/Domosedan) for use alone in horses or as a preanesthetic. *Acta Vet Scand.* 1986;82:139-155.
219. Short CE, Maylin G, Collier M. Responses to submaximal exercise in Standardbred horses with and without medication. *Equine Pract.* 1990;12:23-28.
220. Short CE. Comparison of detomidine and romifidine as premedicants before ketamine and halothane anesthesia in horses undergoing elective surgery. *Acta Vet Scand Suppl.* 1986;82:139-55.
221. Short CE. Equine pain: use of non steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics for its prevention and control. *Equine Pract.* 1995;17:12-22.
222. Silverman AG, Wilner HI, Okun R. A case of gastrointestinal bleeding following the use of talazoline. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1970;16:318-320.
223. Sirviö J, Lukkarinen K, Riekkinen P Jr, *et al.* The effects of atipamezole, and alpha-2 antagonist, on the performance of young and aged rats in the delayed nonmatching to position task. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;39:1015-1019.

224. Sirviö J, Riekkinen P Jr, MacDonald E, *et al.* The effects of alpha-2 adrenoceptor antagonist, atipamezole, on spatial learning in scopolamine-treated and aged rats. *J Neural Transm.* 1992;4:99-106.
225. Soma LR. Equine anesthesia: Causes of reduced oxygen and increased carbon dioxide tensions. *Compend Cont Ed Pract Vet.* 1980;2:557-564.
226. Starke K, Montel H, Gayk W, *et al.* Comparison of the effects of clonidine on pre-and post-synaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1974;285:133-150.
227. Starke K. Alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev Physiol Biochem Pharmaciol.* 1981;88:199-236.
228. Starke K. Influence of alpha-receptor stimulants on noradrenaline release. *Natur Wissenschaften.* 1971;58:420.
229. Stashak TS (1987). *Adam's Lameness in Horses.* (4th edn). Lea & Febiger Philadelphia, USA.
230. Steffey EP, Howland D. Cardiovascular effects of halothane in the horse. *Am J Vet Res.* 1978;39:611-615.
231. Steffey EP, Pascoe PJ, Woliner MJ, *et al.* Effects of xylazine hydrochloride during isoflurano-induced anesthesia in horses. *Am J. Vet Res.* 2000;61:1225-31.
232. Steffey EP, Wheat JD, Meagher DM *et al.* Time-related responses of spontaneously breathing, laterally recumbent horses to prolonged anesthesia with halothane. *Am J vet Res.* 1987;48:952-957.
233. Steffey EP, Wheat JD, Meagher DM, *et al.* Body position and mode of ventilation influence arterial pH, oxygen and carbon dioxide tensions in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res.* 1977;38:379-382.
234. Steffey EP. Inhalation Anesthetics and Gases. In Muir WW, Hubbell JAE (2009). *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy* (2nd edn). Elsevier Saunders. Philadelphia, USA.
235. Stenberg B. The role of alpha adrenoreceptors in the regulation of vigilance and pain. *Acta Vet Scand.* 1986;82:29-30.
236. Stick JA, Chou CC, Dersen FJ. Effects of xylazine on equine intestinal vascular resistance, motility, compliance, and oxygen consumption. *Am J Vet Res.* 1987;48:198-203.

237. Sumano HS, Ocampo L (2006). *Farmacología Veterinaria*. (3^a ed). McGraw-Hill. Interamericana. Madrid, España.
238. Suthers JM, Christley RM, Clutton RE. Quantitative and qualitative comparison of three scoring systems for assessing recovery quality after general anaesthesia in horses. *Vet Anaesth and Analg*. 2011;38,4:352-362.
239. Taylor PM, Clarke KW (2007). *Handbook of Equine Anaesthesia*. (2nd edn). Saunders Elsevier, Philadelphia, USA.
240. Taylor PM, Rest RJ, Duckham TN, *et al*. Possible potentiated sulphonamide and detomidine interactions. *Vet Rec*. 1988;122:143.
241. The Merck Index (2001). *Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. (13th edn). Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, USA.
242. Thurmon JC, Neff-Davis C, Davis LE, *et al*. Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 1982;5:241-245.
243. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia* (3rd ed). Williams & Wilkins, Baltimore, USA.
244. Tranquilli WJ, Thurmon JC. Alpha-adrenoreceptor pharmacology. *JAVMA*. 1984;184:1400-1402.
245. Vainio O, Vähä-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 1990;13:15-22.
246. Vainio O. Sedation of horses with romifidine and butorphanol. *J Vet Pharmacol Ther*. 1990;13:15-22.
247. Valjakka A, Lukkarinen K, Koivisto E, *et al*. Evoked field responses, recurrent inhibition, long-term potentiation and immobility-related nonrhythmical EEG in the dentate gyrus of fimbria-fornix-lesioned and control rats. *Brain Res Bull*. 1991;26:525-532.
248. Valjakka A, Lukkarinen K, Koivisto E, *et al*. Modulation of EEG rhythmicity and spike activity in the rat hippocampus by systemically administered tetrahydroamonoacridine, scopolamine and atipamezole. *Brain Res Bull*. 1991a;26:739-745.
249. Vandenbossche GMR, Bouckaert S, De Muynck C, *et al*. Side effects of indomethacin in ponis. *Vet Rec*. 1990;127:316.
250. Velázquez L, Lorenzo P, Moreno A *et al*. (2004). *Farmacología básica y clínica*. (17^a ed) McGraw-Hill Interamericana. Madrid. España.

251. Vettorato E, Chase-Topping ME, Clutton RE. A comparison of four systems for scoring recovery quality after general anaesthesia in horses. *Equine Vet J.* 2010;42:400-406.
252. Viitamaa T, Haapalinna A, Heinonen E. The effect of the α_2 -adrenoceptor antagonist, atipamezole, on the sexual behavior of sexually low-active male rats. *Behav Pharmacol.* 1995;6:634-635.
253. Virtanen R, Macdonald E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha 2 adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. *Eur J Pharmacol.* 1985;115:277-284.
254. Virtanen R, Nyman L. Evaluation of the alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor effects of detomidine, a novel veterinary sedative analgesic. *Eur J Pharmacol.* 1985;108:163-169.
255. Virtanen R, Ruskoaho H, Nyman L. Pharmacologic evidence for the involvement of alpha-2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgesic. *J Vet Pharmacol Ther.* 1985;8:30-37.
256. Virtanen R, Savola JM, Saano V, *et al.* Characterization of the selectivity specificity and potency of medetomidine as an alpha-2 adrenoceptor agonist. *J Vet Pharmacol Ther.* 1988;150:9-14.
257. Virtanen R, Savola JM, Saano V. Highly selective and specific antagonism of central and peripheral alpha 2-adrenoceptors by atipamezole. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1989;297:190-204.
258. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl.* 1989; 85:29-37.
259. Wagner AE, Mama KR, Steffey EP, *et al.* A comparison of equine recovery characteristics after isoflurane or isoflurane followed by a xylazine-ketamine infusion. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35:154-60.
260. Wagner AE, WW, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res.* 1991;52:651-657.
261. Warner AE, Dunlop CL, Heath RB, *et al.* Hemodynamic function during neurectomy in halotane-anesthetized horses with or without constant dose detomidine infusion. *Vet Surg.* 1992;21:2448-55.
262. Watson TD, Sullivan M. Effects of detomidine on equine oesophageal function as studied by contrast radiography. *Vet Rec.* 1991;129:67-69.
263. Weaver BMQ: Equine anaesthesia. *Equine Vet J.* 1968;1:39-42.

264. White NA, Moore JN (1990). Current Practice of Equine Surgery. J.B. Lippincott Co, Philadelphia, USA.
265. Whitehair KJ, Steffey EP, Willits NH, *et al.* Recovery of horses from inhalation anesthesia. Am J Vet Res. 1993;25:147-151.
266. Wikberg JES. The pharmacological classification of adrenergic alpha-1 and alpha-2 receptors and their mechanisms of action. Acta Physiol Scand Suppl. 1979;468:1-99.
267. Willoughby RA, Ecker GL, Mckee SL, *et al.* Use of scintigraphy for the determination of mucociliary clearance rates in normal, sedated, diseased and exercised horses. Can J Vet Res. 1991;55:315-320.
268. Yaksh TL, Reddy SV. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. Anesthesiology. 1981;54:451-467.
269. Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, *et al.* Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. J Vet Med Sci. 2000;62:1025-1032.
270. Yamashita K, Yonezawa K, Izumisawa Y, *et al.* Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine-induced sedation in horses. J Vet Med Sci. 1996;58:1049:52.
271. Yavich L, Sirviö J, Haapalinna A, *et al.* Atipamezole, an α_2 -adrenoceptor antagonist, augments the effects of L-DOPA on evoked dopamine release in rat striatum. Eur J Pharmacol. 2003;462:83–89.
272. Ylisela E, Vainio O. Effects of medetomidine on the experimental auricular pain in dogs. Acta Physiol Scand Suppl. 1989;85:187-191.
273. Young KR, Bartham DH, Diamond MJ, *et al.* Clinical evaluation of an infusion of xilazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anaesthesia in horses. Equine Vet J. 1993;25:115-119.
274. Young SS, Taylor PM. Factors influencing the outcome of equine anesthesia: a review of 1,314 cases. Equine Vet J. 1993;25:147-151.